

Aus dem Cécile und Oskar Vogt-Institut für Hirnforschung

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktorin: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Amunts

**Zytoarchitektonische Kartierung, funktionelle
Koaktivierung und Dekodierung der ventralen
anterioren Inselrinde des Menschen**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Marten Jörg Benedikt Hein

2025

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan/in: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter/in: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Katrin Amunts

Zweitgutachter/in: Prof. Dr. Simon B. Eickhoff

Meinen Eltern, meiner Ehefrau und meinen Kindern gewidmet:

Dr. med. Christoph Arnold Henning Hein

Josette Lea Maria Hein, geb. Guillaume

Lisa Hein, geb. Niebsch

Carla Hein, geb. Niebsch

Fiete Hein

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Hein M., Mohlberg H., Bludau S., Quabs J., Amunts K. (2021). Probabilistic cytoarchitectonic map of Area Ia2 (Insula) (v4.0). EBRAINS. <https://doi.org/10.25493/BMNK-B8F>

Hein M., Mohlberg H., Bludau S., Quabs J., Amunts K. (2021). Probabilistic cytoarchitectonic map of Area Ia3 (Insula) (v4.0). EBRAINS. <https://doi.org/10.25493/QS00-PJ9>

Hein M., Mohlberg H., Bludau S., Quabs J., Amunts K. (2021). Probabilistic cytoarchitectonic map of Area Id8 (Insula) (v4.0). EBRAINS. <https://doi.org/10.25493/7QE6-PBE>

Hein M., Mohlberg H., Bludau S., Quabs J., Amunts K. (2021). Probabilistic cytoarchitectonic map of Area Id9 (Insula) (v4.0). EBRAINS. <https://doi.org/10.25493/JMCR-ZNQ>

Hein M., Mohlberg H., Bludau S., Quabs J., Amunts K. (2021). Probabilistic cytoarchitectonic map of Area Id10 (Insula) (v4.0). EBRAINS. <https://doi.org/10.25493/4N71-6S>

Zusammenfassung

Die ventrale anteriore Insula des Menschen wurde von Wissenschaftlern mit verschiedenen Verfahren untersucht, um deren Struktur und Funktionsweise besser zu verstehen (z. B. Zytoarchitektur, Myeloarchitektur, Konnektivität und funktioneller Bildgebung). Die sich daraus ergebenden Parzellierungen zeigen Überschneidungen und Unterschiede. Anerkannt und wissenschaftlich belegt sind der *granuläre Shift* innerhalb der Insula, die Beteiligung der ventralen anterioren Insula an sozio-emotionalen Funktionen und als Knotenpunktregion im *saliency network*, ihre Konnektivität mit subcortikalen Strukturen wie der Amygdala und kortikalen Strukturen wie dem anterioren cingulären Cortex, aber auch dem temporalen, parietalen und frontalen Cortex.

Unsere kombinierte strukturelle und funktionelle Analyse gibt einen multimodalen Einblick in diese vielseitige Hirnregion. Die erzeugten Karten zeigen fünf neue Areale und deren Lage im stereotaktischen Raum unter Berücksichtigung interindividueller Variabilität. Mein Forschungsansatz besteht darin die ventrale anteriore Insula mit Hilfe eines untersucherunabhängigen, statistisch reproduzierbaren Ansatzes für kortikale Grenzen auf der Grundlage ihrer Zytoarchitektur zu analysieren. Mittels linearer und nichtlinearer Transformation wurden die abgegrenzten Areale als (Maximum-)Wahrscheinlichkeitskarten unter anderem auf das dreidimensionale individuelle Referenzhirn des Montreal Neurological Institute Colin 27 und das sogenannte asymmetrische Template übertragen. Die hierarchische Clusteranalyse der ventralen anterioren Insula zeigt die strukturellen Gemeinsamkeiten der einzelnen Areale innerhalb der Hemisphären und zwischen den Arealen. Eine mehrdimensionale Skalierung stellte Cluster innerhalb des gesamten menschlichen Insula dar, wobei frühere Arbeiten von Kurth et al. 2010, Grodzinsky et al. 2020 und Quabs et al. 2022 einbezogen wurden. Die Schwerpunktkoordinaten der dreidimensionalen Karten wurden für den Abgleich der analysierten Areale mit funktionellen Bildgebungsstudien in der *BrainMap*-Datenbank verwendet und eine meta-analytische Konnektivitätsmodellierung stellte für jedes einzelne Areal koaktivierte Regionen während ihrer funktionellen Aktivierung dar.

Auf der Grundlage zytoarchitektonischer Unterschiede wurden fünf neue Areale in der ventralen anterioren Insula identifiziert. Betrachtet man beide Hemisphären, so bilden die Areale Ia2, Ia3 und Id9 in der ventralen anterioren Insula ein zytoarchitektonisches Cluster und die Areale Id8 und Id10 im frontoinsulären Cortex. Unter Einbeziehung weiterer elf Areale unserer Forschungsgruppe, zeigen sich insgesamt sechs insuläre Cluster mit einem linearen posterior-anterioren Gradienten von granulär bis dysgranulär im dorsalen Teil des insulären Cortex und einem diagonalen posterior-anterioren Gradienten von granulär über dysgranulär bis agranulär im ventralen Teil des insulären Cortex.

Bei der funktionellen Dekodierung sind drei Domänen zu erkennen. Eine kognitive Domäne in den Arealen Ia2 und Ia3, eine perzeptuelle Domäne im Areal Id9 und eine emotionale Domäne in den Arealen Id8 und Id10. Für alle Areale wurde eine teilweise funktionelle Lateralisierung festgestellt. Die metaanalytische Konnektivitätsmodellierung zeigt die größten Koaktivierungen mit der linken und rechten Amygdala für das linke Areal Ia2 und den rechten superioren temporalen Gyrus für das rechte Areal Ia2. Beide Ia3-Areale sind mit der linken Amygdala koaktiviert. Das größte Koaktivierungscluster für beide Id9-Areale wird durch linken und rechten anterioren cingulären Cortex gebildet. Beide Id8-Areale zeigen starke Koaktivierungen mit dem paracingulären Cortex und dem linken oberen Parietallappen.

Die Karten der Areale Ia2, Ia3, Id8, Id9 und Id10 sind im Sinne von *FAIR*-Daten veröffentlicht können nun als anatomische Referenz für weitere Untersuchungen der Insula verwendet werden.

Abstract

The human ventral anterior insula has been studied by many scientists in a multimodal manner (e.g., cytoarchitecture, myeloarchitecture, connectivity, and function). The resulting parcellations show overlaps and differences. Recognized scientific evidence is the granular shift within the insular cortex and the involvement of the ventral anterior insular cortex in socio-emotional functions and as a hub region in the *salience network*, its connectivity with subcortical structures, such as the amygdala, and cortical structures, such as anterior cingulate cortex, but also temporal, parietal, and frontal cortex.

Our combined structural and functional analysis, as well as insular co-activity with other regions of the brain, will provide a multimodal insight into this multifaceted brain region and account for interindividual variability. Our approach was to identify the ventral anterior insula using an observer-independent, statistically reproducible approach to cortical boundaries and areas based on their unique cytoarchitecture. Using linear and non-linear transformation, the demarcated areas were transferred as (maximum) probability maps to the Montreal Neurological Institute Colin 27 three-dimensional reference brain and the so called asymmetric template. The hierarchical cluster analysis of the ventral anterior insula reproduces structural commonalities of each area within hemispheres and between the areas. Multidimensional scaling represented clusters within the entire human insular cortex by incorporating previous work by Kurth et al. 2010, Grodzinsky et al. 2020, and Quabs et al, 2022. The centroid coordinates of the three-dimensional probability maps were used to perform matching of the analyzed areas with functional imaging studies using the *BrainMap*-database. Meta-analytic connectivity modeling represented coactivated regions for each individual area during their functional activation.

Five new areas were identified in the ventral anterior insula based on their cytoarchitectonic differences. Considering both hemispheres, areas Ia2, Ia3, and Id9 in the ventral anterior insula are a cytoarchitectonic cluster and areas Id8 and Id10 in the frontoinsular cortex. Compared with the previously mentioned other eleven areas of our research group, a total of six insular clusters are revealed based on cytoarchitectonic analysis with a linear posterior-anterior gradient from granular to dysgranular in the dorsal portion of the insular cortex and a diagonal posterior-anterior gradient from granular to dysgranular to agranular in the ventral portion of the insular cortex. Three domains are evident in functional decoding. A cognitive one in Area Ia2 and Ia3, a perceptual one in area Id9, and an emotional one in areas Id8 and Id10. A partial functional lateralization was found for all areas. Meta-analytic connectivity modeling shows the largest co-activations for right and left amygdala for left area Ia2 and right superior temporal gyrus for right area Ia2, respectively. Both areas Ia3 are co-activated with the left amygdala. The largest coactivation cluster for both areas of Id9 is formed by the left and right anterior cingulate cortex. Both Id8 areas show large coactivations with the paracingulate cortex and the left superior parietal lobule.

The maps of areas Ia2, Ia3, Id8, Id9, and Id10 are available as *FAIR*-data and can now be used as an anatomical reference for further studies of the ventral anterior insula.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACC	Anteriorer cingulärer Cortex
ALE	<i>Activation Likelihood Estimation</i>
ALG	<i>Anterior long gyrus</i>
ASG	<i>Anterior short gyrus</i>
BD	<i>Behavioral domains</i>
ED	Euklidische Distanz
FDR	<i>False Discovery Rate</i>
FAIR	<i>Findability, Accessibility, Interoperability, Reusable</i>
FI	Frontoinsulärer Cortex
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GLI	<i>Grey level index</i>
IFG	<i>Inferior frontal gyrus</i>
LLS	<i>Lower limiting sulcus</i>
LOG	<i>Lateral orbital gyrus</i>
MACM	<i>Meta-analytic coactivation modelling</i>
MD	Mahalanobis Distanz
MNI	<i>Montreal Neurological Institute</i>
MOG	<i>Middle orbital gyrus</i>
MPM	<i>Maximum probability map</i>
MSG	<i>Middle short gyrus</i>
PC	<i>Paradigm classes</i>
POG	<i>Posterior orbital gyrus</i>
POC	Primärer olfaktorischer Cortex
PP	Planum polare
rs-fcMRI	<i>Resting state-functional connectivity magnet resonance imaging</i>
SIG	<i>Short insular gyrus</i>
TI	Temporo-insulär (Area TI)
VAI	Ventrale anteriore Insula
VEN	Von-Economo-Neurone

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	Entwicklung und Stand der Hirnkartierung.....	2
1.2	Funktionelle Bedeutung der ventralen anterioren Inselrinde	3
1.3	Ziele der Arbeit.....	5
2	MATERIAL UND METHODEN	6
2.1	Probengewinnung	6
2.2	Histologische Aufbereitung und 3D-Rekonstruktion postmortaler Gehirne	7
2.3	Identifikation kortikaler Grenzen basierend auf dem Grey Level Index (GLI)	8
2.4	Berechnung der Volumina der Areale	11
2.5	3D-Rekonstruktion, probabilistische Karten und maximale Wahrscheinlichkeitskarten ..	11
2.6	Hierarchische Clusteranalyse und Multidimensionale Skalierung	12
2.7	Quantitative Meta-Analyse	13
2.8	Funktionelle Dekodierung	13
2.9	Meta-analytische Konnektivitäts-Modellierung	15
3	ERGEBNISSE	16
3.1	Topografie der neuen Areale in der ventralen anterioren Inselrinde des Menschen	16
3.1.1	Zytoarchitektur der Areale Ia2 und Ia3 (Insula, agranulär)	17
3.1.2	Zytoarchitektur der Areale Id8, Id9 und Id10 (Insula, dysgranulär)	19
3.2	Hierarchische Clusteranalyse und Multidimensionale Skalierung	24
3.3	Volumina der kartierten Areale	28
3.4	(Maximale) Wahrscheinlichkeitskarten im stereotaktischen Raum	29
3.5	Funktionelle Dekodierung der VAI und des FI	32

3.6	Meta-analytisches Koaktivierungsmodell	35
3.6.1	Koaktivierungen mit insulären Arealen Ia2 und Ia3	35
3.6.2	Koaktivierungen mit insulären Arealen Id8, Id9 und Id10.....	35
4	DISKUSSION	39
4.1	Parzellierung der menschlichen Inselrinde – wo stehen wir und wie erweitert unsere Arbeit den Stand der Forschung?	40
4.2	Arealtopografie, Zytoarchitektur und Nomenklatur der Inselrinde	42
4.3	Komplementierung der insulären zytoarchitektonischen Clusteranalyse anhand multimodaler Daten	43
4.4	Zusammenfassung	44
5	LITERATUR UND QUELLENVERZEICHNIS	46

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1: ANZAHL VON VERÖFFENTLICHUNGEN MIT DEM SUCHWORT "INSULÄRER CORTEX"	1
ABBILDUNG 2: VERGLEICH HISTORISCHER HIRNKARTEN	2
ABBILDUNG 3: KORTIKALE AREALGRENZFINDUNG MITTELS STATISTISCHER METHODIKEN	10
ABBILDUNG 4: ZYTOARCHITEKTUR UND GLI-PROFILE VON IA2, IA3, ID8 UND ID10	18
ABBILDUNG 5: ZYTOARCHITEKTUR VON AREA ID9 UND IHR GLI-PROFIL	19
ABBILDUNG 6: BEISPIELE DER AREALGRENZFINDUNG	21
ABBILDUNG 7: BEISPIELE DER AREALGRENZFINDUNG	22
ABBILDUNG 8: BEISPIELE DER AREALGRENZFINDUNG	23
ABBILDUNG 9: BEISPIELE DER AREALGRENZFINDUNG	24
ABBILDUNG 10: HIERARCHISCHE CLUSTERANLAYSE	25
ABBILDUNG 11: MULTIDIMENSIONALE SKALIERUNG	26
ABBILDUNG 12: FLATMAP DER INSELRINDE	27
ABBILDUNG 13: GEMITTELTE GLI-PROFILE ALLER SECHS CLUSTER DER INSELRINDE	27
ABBILDUNG 14: WAHRSCHEINLICHKEITSKARTEN DER AREALE DER VAI UND DES FI	30
ABBILDUNG 15: TOPOGRAFIE DER INSELRINDE NACH UNSERER KARTIERUNGSMETHODE	31
ABBILDUNG 16: EXEMPLARISCHE DARSTELLUNG DER FUNKTIONEN VON AREA ID8 (RECHTS)	34

TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1: ÜBERSICHT DER GEHIRNE.....	6
TABELLE 2: KORRIGIERTE MITTLERE VOLUMINA	28
TABELLE 3: SCHWERPUNKTKOORDINATEN DER WAHRSCHEINLICHKEITSKARTEN FÜR VAI AND FI-AREALE.....	32
TABELLE 4: AUFLISTUNG DER FUNKTIONELLEN DEKODIERUNG DER VAI UND FI- AREALE	33
TABELLE 5: FUNKTIONELLE KONNEKTIVITÄT UND KOAKTIVIERUNGSMUSTER FÜR DIE VAI UND DEN FI	38

1 Einleitung

Seit mehr als 100 Jahren ist die Insula Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen. Allerdings war jedoch der kleinere Anteil dieser Studien anatomischer Natur war. In den letzten zwei Jahrzehnten hat dazu das Interesse an dieser Hirnregion erheblich zugenommen, was sich in der stark wachsenden Zahl an Veröffentlichungen widerspiegelt (Abb. 1). Eine aktuelle Übersicht zeigt, dass der größte Anteil der zitierten Publikationen zur Inselrinde funktionelle Studien sind, während 20 % der Veröffentlichungen therapeutische und pathophysiologische Fragestellungen betreffen und lediglich 13 % anatomische Aspekte untersuchen (Yeung, 2018).

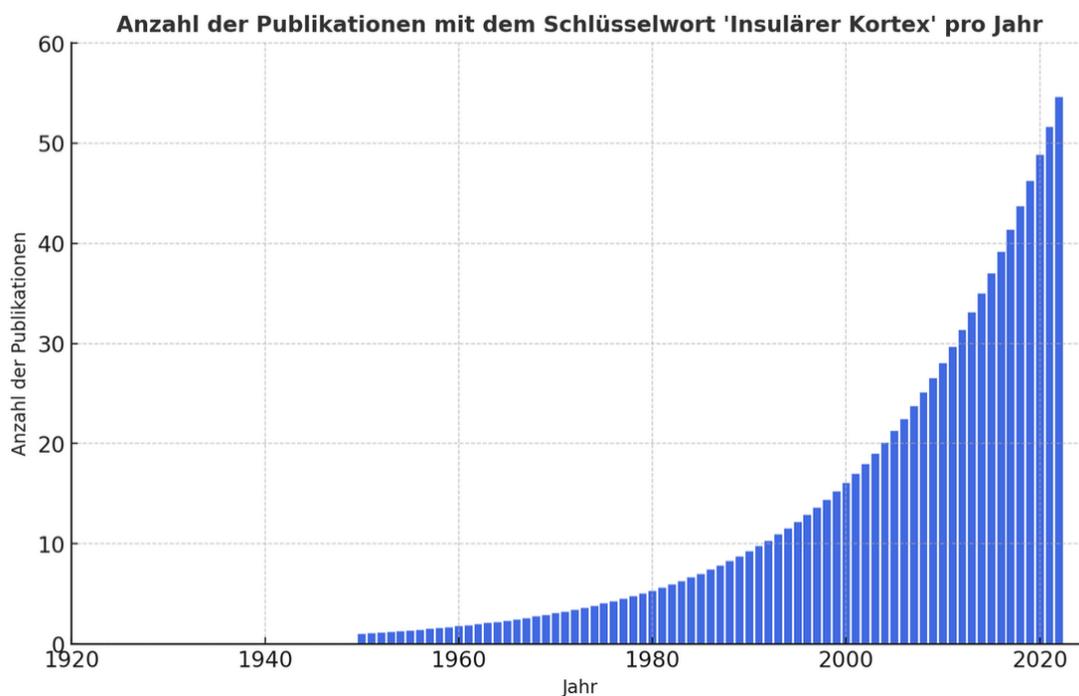


Abb. 1: Anzahl von Veröffentlichungen mit dem Suchwort "Insulärer Kortex" sortiert nach Jahr aus "pubmed.gov".

In der Inselrinde des Menschen sind unter anderem Funktionen verschiedenster Qualitäten wie Interozeption, Emotionen, Entscheidungsfindung und Geschmackswahrnehmung repräsentiert (Mutschler et al., 2009; Brass und Haggard, 2010; Kurth et. al. 2010; Rolls, 2016). Nimmt man an, dass zytoarchitektonische Areale an spezifischen Hirnfunktionen beteiligt sind, diese also als neurobiologische Grundlage für Funktion gelten können (Zilles und Amunts, 2010), ist es von Interesse, eine valide neuroanatomische Karte für ein Struktur-Funktions-Konzept zu etablieren. Denn wie spiegelt die mikrostrukturelle Organisation einer im Vergleich zum restlichen Großhirn kleinen Region so diverse Hirnfunktionen wie Interozeption, Emotion und Kognition, sowie deren Integration (Zhang et. Al., 2024) wider?

Ein gut etabliertes Konzept ist der sogenannte *granuläre Shift* innerhalb des insulären Cortex. Es beschreibt die Ab- bzw. Zunahme granulärer Zellen in der vierten Schicht der Inselrinde. Allerdings haben sich basierend auf dem Parameter der Granularität verschiedene Karten und somit unterschiedliche Interpretationen dieser Verschiebung herausgebildet. Einige Karten postulieren eine posterior-anteriore „geradlinige“ Veränderung der Granularität in der vierten Schicht (Brodmann, 1909; Vogt und Vogt, 1919; Rose, 1928; Brockhaus, 1940), während andere eine von einem agranulären “Pol” in der ventralen anterioren Inselrinde omni-direktionale, also vom Pol aus kreisförmiger Zunahme der Granularität beschreiben. (Mesulam & Mufson, 1985; Morel, 2013; Evrard, 2019).

Diese Diskussion berührt auch die Frage, welche Gründe hinter diesen Unterschieden in den Karten stehen – abgesehen von der Tatsache, dass einige Karten die menschlichen und anderen Karten die Zytoarchitektur von Affen zeigen. Unterschiede bestehen nicht nur in der Verteilung der Granularität, sondern auch in der Anzahl der identifizierten Areale: während Brodmann (1909) nur zwei Areale beschreibt, finden sich in der Karte von Vogt und Vogt (1919) zwölf Areale. Rose (1928) erstellt eine sehr detaillierte Karte mit insgesamt 31 Arealen. Erste Hinweise deuten zudem darauf hin, dass die Karten des insulären Cortex verschiedener Spezies nicht direkt übertragbar sind (Bauernfeind et. al., 2013; Evrard 2019).

Wir vermuten, dass das Konzept des *granulären Shifts* zwar korrekt, aber allein nicht ausreichend oder genau genug beschrieben ist, um die Multifunktionalität des insulären Cortex zu erklären. Daher präsentieren wir eine Cluster- und Zellanalyse, die zytoarchitektonische Veränderungen in der Insula nicht nur in der Granularität der Schicht IV, sondern auch in quantifizierbaren zytoarchitektonischen Unterschieden der supra- und infragranulären Schichten zeigt.

1.2 Funktionelle Bedeutung der ventralen anterioren Inselrinde

Der insuläre Cortex wird mit zahlreichen Funktionen in Verbindung gebracht. Darunter sind Interozeption wie Schmerzempfinden, Temperaturwahrnehmung, Juckreiz sowie motorische Funktionen von Hand und Fuß (Mutschler et al., 2009). Zudem spielt er eine Rolle bei sozialen Emotionen wie Empathie, Mitgefühl sowie interpersonellen Phänomenen wie Fairness und Kooperation (Bartels und Zeki, 2004; Lamm und Singer, 2010; Zaki et al., 2012), bei der zeitlichen Diskriminierung (Pastor 2004; Kosillo et. al., 2010), der Intentionsbildung (Brass und Haggard, 2010) sowie in sensomotorischen, kognitiven, chemisch-sensorischen und sozial-emotionalen Bereichen (Kurth et al., 2010). Neuere funktionelle Studien zur anterioren Insula zeigen zudem eine Beteiligung

an Entscheidungsprozessen bei der Selbstregulation und belohnungsgesteuertem Verhalten (Pauli et al., 2016; Perri et al., 2017; Loued-Khenessi et al., 2020; Smith et al., 2014), Geschmackswahrnehmung, autonomen-viszeralen und verwandten Funktionen (Rolls, 2016), sowie der Integration von Kognition und Emotion (Gu et al., 2013). Aufgrund dieser vielseitigen Funktionen wird die Insula als ein integratives Zentrum des menschlichen Gehirns diskutiert, insbesondere die ventrale anteriore Insula (VAI). Aktivierungen in der bilateralen anterioren Insula gehören zu den am häufigsten in funktionellen Neuroimaging-Studien gefundenen Bereichen und werden als essenzieller Bestandteil oder sogar als Kontrollinstanz des *saliency networks* betrachtet (Menon und Uddin, 2010; Nelson et al., 2010). Da diese Analysen auf eher niedrig aufgelösten fMRT-basierten Karten der Insula und nicht auf histologischen Daten basieren, war es unser Ziel die funktionelle Konnektivität und funktionelle Dekodierung der ventralen anterioren Insula und des frontoinsulären Cortex (FI) mit histologischen Karten zu korrelieren. Wie spiegelt sich die Multifunktionalität zytoarchitektonisch wider?

1.2.1 Offene Fragen

Die Insula, ein tief liegendes kortikales Gebiet, ist somit funktionell und strukturell hochgradig heterogen. Sie integriert sensorische, affektive und kognitive Informationen und ist mit zahlreichen Hirnregionen vernetzt, darunter dem anterioren cingulären Cortex (ACC), der Amygdala und verschiedenen thalamischen Kernen. Verschieden Studien zur Insula haben gezeigt, dass sie sich entlang eines *granulären Shifts* von agranulären anterioren zu granulären posterioren Arealen organisiert (Brodmann, 1909; Vogt und Vogt, 1919; Rose, 1928; Brockhaus, 1940; Mesulam & Mufson, 1985; Morel, 2013; Evrard, 2019). Diese Beobachtungen basieren auf klassischen architektonischen Analysen und sind oft qualitativer Natur und nicht mit Zahlen hinterlegt. Neuere Untersuchungen legen nahe, dass diese Einteilung möglicherweise nicht die vollständige strukturelle und funktionelle Diversität der Insula erfasst (Quabs et al., 2022) und insbesondere die ventrale anteriore Insula blieb bislang unzureichend kartiert. Bisher gibt es keine detaillierte zytoarchitektonische Karte der ventralen anterioren Insula, die sowohl interindividuelle Variabilität als auch moderne Analyseverfahren berücksichtigt, die auf drei-dimensionaler Bildgebung basieren.

Zusätzlich gibt es Hinweise auf eine funktionelle Lateralisation bestimmter Insula-Areale (Späti et al., 2014; Kann et al., 2016). Während frühere Arbeiten hauptsächlich funktionelle Konnektivitätsanalysen nutzten, fehlt eine direkte Verknüpfung zwischen Zytoarchitektur und

funktioneller Spezialisierung. Ein besseres Verständnis dieser strukturell-funktionellen Beziehungen ist essenziell für die Interpretation neurobiologischer Prozesse in Wahrnehmung, Emotion und Kognition.

1.3 Ziele der Arbeit

Aufbauend auf den Arbeiten unseres Instituts zur Architektur der dorsalen anterioren und posterioren Insula (Quabs et al., 2022) zielt diese Studie darauf ab, die bisher unzureichend untersuchten Bereiche der ventralen anterioren Insula zu kartieren, ihre Architektur quantitativ zu erfassen und eine erste funktionelle Einordnung vorzunehmen. Wir präsentieren eine umfassende Untersuchung der Struktur-Funktions-Beziehung, sowie eine zytoarchitektonische Karte der menschlichen ventralen anterioren Insel und des frontoinsulären Cortex, die – im Gegensatz zu bisherigen Karten der menschlichen Insula – eine größere Stichprobe berücksichtigt (n=10), den Einfluss subjektiver Kartierungen minimiert (Schleicher et al., 1999) und in etablierten Referenzräumen verfügbar macht (Evans et al., 2012; Amunts et al., 2015). Darüber hinaus fügen wir eine quantitative Analyse funktioneller Koaktivierungsmuster und funktioneller Dekodierung basierend auf unseren zytoarchitektonischen Karten hinzu, um eine multimodale Analyse der menschlichen ventralen anterioren Insula und des frontoinsulären Cortex zu ermöglichen.

Die Ziele dieser Arbeit lassen sich aus den zu Grunde liegenden Fragestellungen und Problematiken wie folgt ableiten:

1. **Erstellung einer zytoarchitektonischen Karte** der ventralen anterioren Insula im menschlichen Gehirn unter Berücksichtigung der interindividuellen Variabilität.
2. **Identifikation und Abgrenzung spezifischer Areale** innerhalb der ventralen anterioren Insula sowie des frontoinsulären Cortex
3. **Untersuchung der großflächigen Organisation der Insula** durch Clusteranalysen und multidimensionale Skalierung, um eine detaillierte Unterteilung der Inselrinde in strukturelle und/oder funktionelle Cluster vorzunehmen.
4. **Überprüfung und Erweiterung des Prinzips des *granulären Shifts*** in der Insula, insbesondere in Bezug auf die Verteilung der Zellschichten.
5. **Multimodale Analyse der ventralen anterioren Insula** durch Nutzung der zytoarchitektonischen, stereotaktischen Daten zur Funktions- und Koaktivierungsanalyse
6. **Bereitstellung der erstellten Wahrscheinlichkeitskarten** zur öffentlichen Nutzung im EBRAINS Atlas des Human Brain Project.

2 Material und Methoden

2.1 Probengewinnung

Wir untersuchten zehn postmortale menschliche Gehirne (fünf männlich, fünf weiblich). Die Gehirne stammen aus dem Körperspendeprogramm des Instituts für Anatomie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf in Deutschland. Die Durchführung der Studie wurde von der örtlichen Ethikkommission der Universität genehmigt (Aktenzeichen #4863). Keiner der für diese Studie ausgewählten Körperspender/-innen wies in deren Krankenakten eine bekannte neurologische und/oder psychiatrische Erkrankung oder Störung auf. Das Alter der Körperspender reicht von 30 bis 85 Jahren; das arithmetische Mittel beträgt 57,7 Jahre. Dies, die Todesursache und weitere Information sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

Hirn-code	Geschlecht	Alter [Jahre]	Todesursache	Fixierung	Schnittebene
01	weiblich	79	Harnblasenkarzinom	Bodian's Fixierung	koronar
04	männlich	75	Toxische Glomerulonephritis	Formalin	koronar
05	weiblich	59	Kardipulmonale Insuffizienz	Formalin	koronar
06	männlich	54	Herzinfarkt, Colitis ulcerosa	Formalin	koronar
07	männlich	37	Akutes Rechtsherzversagen	Formalin	koronar
10	weiblich	85	Dünndarmileus, Mesenterialinfarkt	Bodian's Fixierung	koronar
12	weiblich	43	Cor pulmonale, Lungenembolie	Formalin	koronar
17	weiblich	50	Herzinfarkt	Formalin	horizontal
20	männlich	65	Kardiorespiratorische Insuffizienz, metastasiertes Prostatakarzinom	Formalin	koronar
21	männlich	30	Bronchopneumonie	Formalin	Koronar

Tabelle 1: Übersicht der Gehirne, die für die zytoarchitektonische Kartierung der ventralen anterioren Inselrinde ausgesucht wurden, sowie Geschlecht, Alter, Todesursache und Art der Fixierung, sowie Schnittebene.

2.2 Histologische Aufbereitung und 3D-Rekonstruktion postmortaler Gehirne

Jedes Gehirn wurde innerhalb von 24 bis 36 Stunden nach Eintreten des Todes entnommen, aufbereitet und anschließend mit vierprozentiger Formaldehydlösung oder mittels Bodian'scher Fixierlösung (80-prozentiges Ethanol, 37-prozentiges Formaldehyd, Eisessig) für drei bis sechs Monate fixiert. Für eine ausführliche Beschreibung der Abläufe siehe Amunts et al., 2020. Nach Abschluss der Fixierung wurden T1-gewichtete Kernspintomogramme der Gehirne mittels eines 1,5T-Scanners der Firma Siemens (Erlangen, Deutschland) unter folgenden Bedingungen generiert: MRT; technische Daten: 3-D FLASH Sequenz (FLASH: fast low angle shot), Flip-Winkel = 40°, TR = 40 ms, TE = 5 ms, Größe eines Voxels = 1,17 mm (x) x 1 mm (y) x 1 mm (z)). Dies diente der exakten Aufnahme von Form und Größe der Gehirne, um zwangsläufige Veränderung durch die weitere histologische Aufarbeitung in der 3D-Rekonstruktion wieder ausgleichen zu können. Die Gehirne wurden dann in Paraffin eingebettet und mit einem großformatigen Mikrotom (Polycut E, Reichert-Jung, Deutschland) in 20µm dicke Schnitte geschnitten. Für jedes Gehirn entstanden so je nach Größe des Organs Schnittserien mit 6000 bis 7500 Schnitten in transversaler, sagittaler oder koronarer Schnittebene. Jeder 15. Schnitt wurde auf einen Objektträger aufgetragen und die Zellkörper mittels einer modifizierten Silberfärbetechnik (Merker, 1983) angefärbt. Es wurde mindestens jeder 30. Schnitt analysiert, was einer Distanz von 600µm zwischen zwei untersuchten Schnitten entspricht. Insgesamt wurden etwa 500 Schnitte von neun in koronaler und einem in horizontaler Orientierung geschnittenen Gehirnen manuell voranalysiert. Areale wurden anhand von mindestens drei verschiedenen zytoarchitektonischen Merkmalen wie Zellanzahl, Zellgröße, Verteilung der Zellkörper und Zelltypen durch Bildanalyse zusätzlich zum statistischen Ansatz unterschieden (Schleicher et al.; 1999).

2.3 Identifikation kortikaler Grenzen basierend auf dem Grey Level Index (GLI)

Die Identifikation zytoarchitektonischer Grenzen wurde in zwei Schritten zunächst mittels mikroskopischer Analyse anhand von Kriterien wie Zellgröße, Zellmenge, Zelltypen und Schichtung der Laminae durchgeführt und anschließend durch eine statistische Berechnung verifiziert (Schleicher et al., 1999, 2005, 2009; Amunts und Zilles, 2001; Zilles et al., 2002). Die Hirnschnitte aller zehn untersuchten Gehirne standen als digitalisierte Bilder mit einer Auflösung von 1µm/Pixel im *Section Tracer Online Tool* zur Verfügung (Amunts et al., 2020). Hierzu wurden die Hirnschnitte zuvor durch ein Hellfeldmikroskop (*TissueScope LE120, Huron Digital Pathology*) digitalisiert. Nach (licht-)mikroskopischer Detektion einer zytoarchitektonischen Grenze auf einem Hirnschnitt, wählten wir diesen Bildbereich in rechteckigen *Region of interests* (ROI) in mindestens drei aufeinanderfolgenden Schnitten (d.h. mit einer Distanz von 600µm bis 1200µm zueinander, also jeder 30. bis 60. Schnitt) pro Hemisphäre und Gehirn aus und extrahierten die ROI mit einer Auflösung von 1µm/Pixel, um dieses der statistischen Analyse zuführen zu können. Insgesamt wurden so 500 Schnitte untersucht.

Zur statistischen Berechnung mittels *grey level index* (GLI) nutzten wir ein MatLab-Skript (The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA; Schleicher et al., 1999). So wurde die ROI in GLI-Bilder umgewandelt. Das Programm verwendet einen Gauß-Filter und ein adaptives Schwellenwertverfahren, um zunächst eine binäre Darstellung der Zellkörper (weiß) und des umgebenden Gewebes (schwarz) zu erzeugen. In dem nun erzeugten binären Bild wurde der GLI für 16x16-Pixel-Messfelder berechnet (Bludau et al., 2014, Schleicher et al., 2009) als ein Maß für den Volumenanteil (%) der Zellkörper in diesem Messfeld (Wree et al., 1982). Der GLI wird berechnet, indem die Fläche der dunkel gefärbten Pixel (Neuronen) ins Verhältnis zur Gesamtfläche des gemessenen Bereichs gesetzt wird. Seine Werte liegen zwischen 0 % und 100 %. Ein GLI-Wert von 60% bedeutet beispielsweise, dass Zellkörper 60% des Volumens im untersuchten Messfeld ausmachen, während die übrigen 40% aus übrigen Strukturen bestehen.

Im nächsten Schritt wurden eine äußere Konturlinie zwischen Zellschicht I und II sowie eine innere Konturlinie zwischen Zellschicht VI und der weißen Substanz per Hand eingezeichnet. Diese wurden per Berechnung mittels Querlinien verbunden, welche mittels eines physikalischen Modells aus der Elektrofildtheorie (Jones et al., 2000) erzeugt wurden. Die GLI-Dichteprofile wurden entlang der resultierenden Querlinien zwischen den beiden Konturlinien von Lamina II bis zur Grenze zwischen Lamina VI und der weißen Substanz extrahiert. Diese Profile

zeigen die GLI-Verteilung und somit die regionale Zytoarchitektur des Cortex von Lamina II bis Lamina VI.

Um die aus verschiedenen Gründen (z.B. Krümmung des Cortex) ungleich langen Profile vergleichbar zu machen, wurden sie auf eine gleiche Tiefe des Cortex an allen Positionen standardisiert (0 %: Grenze zwischen Schicht I und II; 100 %: Grenze zwischen Schicht VI und der weißen Substanz). Die Form jedes Profils wurde durch einen Merkmalsvektor mit zehn Elementen bestimmt: Position des Schwerpunktes in x- und y-Richtung, Standardabweichung, Schiefe und Kurtosis, berechnet aus dem Profil und aus den absoluten Werten seiner ersten Ableitung. Zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses wurden benachbarte Profile in Blöcken zusammengefasst (z. B. Block 1 = Profile 1-22, Block 2 = Profile 23-44). Diese Blöcke wurden mittels des *sliding-window approach* entlang des Cortex in der vorher markierten ROI verschoben (Schleicher et al., 1999, 2000, 2005). Zur Vergleichbarkeit der Blöcke untereinander wurde die *Mahalanobis-Distanz* (MD) (Mahalanobis et al., 1949) verwendet. Der MD-Wert sinkt mit zunehmender Ähnlichkeit der GLI-Profile zweier Blöcke und damit ihrer laminaren Muster. Ein lokales Maximum der MD trat auf, wenn die Grenze zwischen zwei Blöcken über einer Grenze zwischen zwei kortikalen Arealen lag. Diese potenzielle zytoarchitektonische Grenze wurde mittels eines Hotelling-T2-Tests auf statistische Signifikanz geprüft, wobei eine Bonferroni-Korrektur für multiple Vergleiche angewandt wurde (Dixon et al., 1988). Das Ergebnis der Grenzdetektion wurde in einer Grafik dargestellt (Abb. 3) (Schleicher et al., 1999; Bludau et al., 2014).

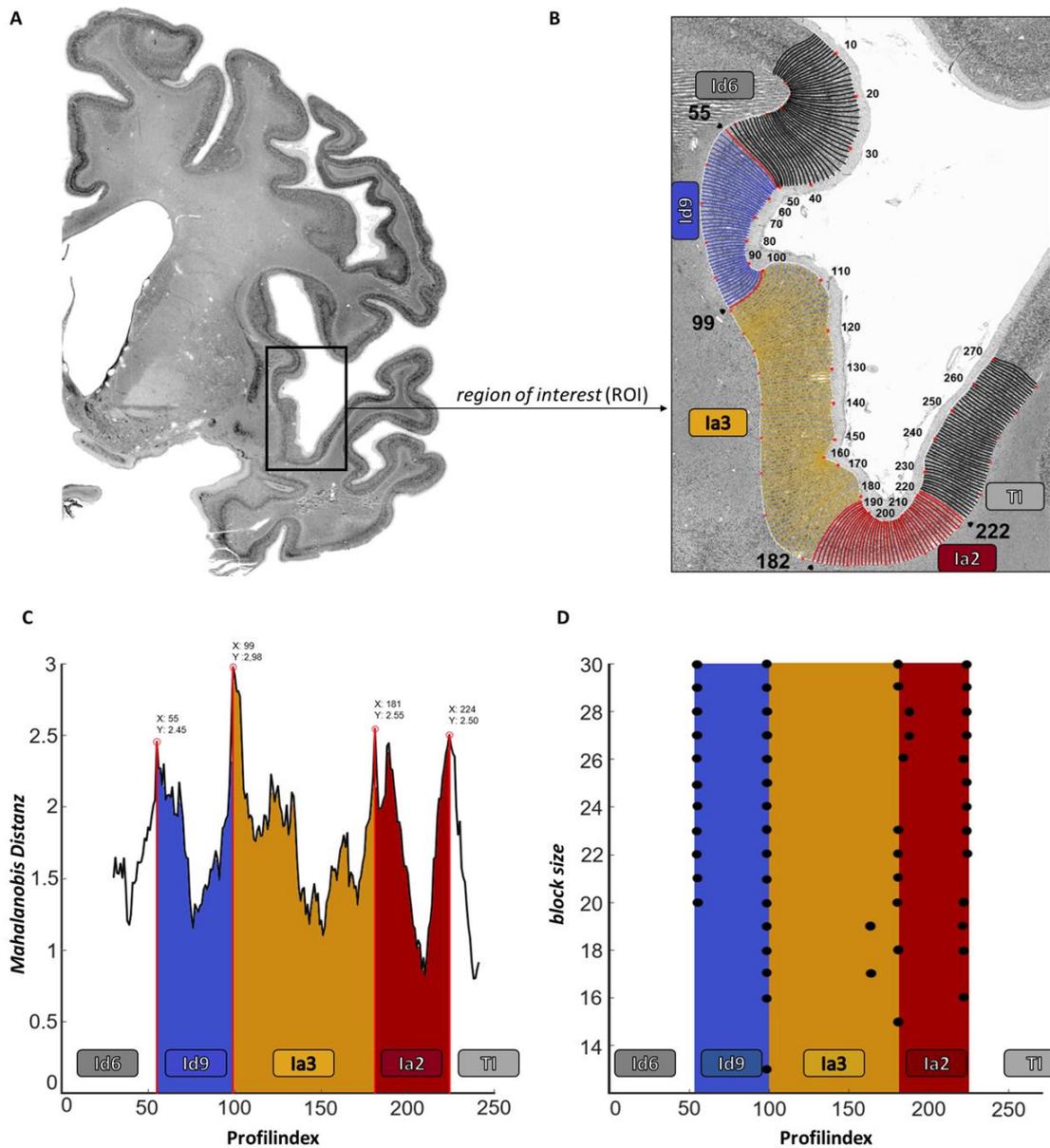


Abb. 3: Kortikale Arealgrenzfindung mittels statistischer Methodiken: Zunächst wird der zu untersuchende Hirnschnitt in histologischer Auflösung digitalisiert und eine ROI ausgewählt (A). Nach händischer Einzeichnung der äußeren und inneren Konturlinien (weiße Linien, rote Punkte), werden die Traversen (schwarze, blaue, braune und rote Linien) zur Analyse und zum Vergleich der GLI-Profile berechnet (B). Mittels Mahalanobis Distanz (C) wird durch den „sliding-window approach“ der Cortex auf Grundlage der GLI-Profile in unterschiedlichen block sizes (D) verglichen (Bludau et al. 2014).

2.4 Berechnung der Volumina der Areale

Für die volumetrische Analyse wurden Bilder von neun koronar und einem horizontal geschnittenen Gehirn verwendet. Abhängig von der rostrokaudalen und dorsoventralen Ausdehnung der VAI und des FI in den verschiedenen Hemisphären waren bis zu 44 Bilder pro Gehirn und Hemisphäre erforderlich. Basierend auf der Abgrenzung der Areale wurde das entsprechende Volumen berechnet und mit dem Schrumpfungsfaktor F jedes einzelnen Gehirns mittels folgender Formel korrigiert (Bludau et al., 2014, Amunts et al., 2007).

$$V = s \times \Delta x \times \Delta y \times F \times \sum N_i$$

Dabei ist V das Volumen eines kortikalen Areal in mm^3 , berechnet als Produkt der Gesamtzahl der aus Pixeln bestehenden Flächen (N) über alle relevanten 2D-Schnitte (i), dem Abstand zwischen diesen Schnitten (s) und der Größe eines einzelnen Pixels ($\Delta x = \Delta y = 21.16 \mu\text{m}$). Anschließend wurde jedes Volumen als Verhältnis des Arealvolumens zum Gesamtvolumen des Gehirns in Prozent (%) normalisiert, sodass die Daten zwischen den Gehirnen vergleichbar waren. Mithilfe eines paarweisen Permutationstests (Bludau et al., 2014) wurden Unterschiede in den Volumina beider Hemisphären nach Geschlecht analysiert. Die Volumina wurden den entsprechenden Gruppen (männlich/weiblich, linke Hemisphäre/rechte Hemisphäre) zugeordnet, und ein geschätzter Kontrast wurde berechnet. Die Nullverteilung wurde mithilfe einer Monte-Carlo-Simulation mit 1.000.000 Wiederholungen ermittelt. War der Kontrast größer als 95 % der zufälligen Verteilungen, wurde der Unterschied zwischen den Gruppen als signifikant akzeptiert ($p = 0.05p$, Bonferroni-korrigiert für multiple Vergleiche).

2.5 3D-Rekonstruktion, probabilistische Karten und maximale Wahrscheinlichkeitskarten

Die histologischen Daten wurden dreidimensional rekonstruiert (Amunts et al., 2020). Nach visueller und statistischer Bestimmung der Grenzen wurden die Areale manuell auf jeden 30. bis 60. hochauflösenden Scan der histologischen Schnitte mit einer speziell entwickelten Software übertragen (Amunts et al., 2020). Anschließend wurden die individuellen Areale mittels linearer und nicht-linearer Transformation dreidimensional rekonstruiert (Schormann et. al., 1998; Hömke et. al, 2006). Der 3D-Datensatz eines jeden Gehirns wurde in die MNI-Colin27 (Holmes et. al., 1998) und die ICBM-2009c-nonlinear-asymmetric (Fonov et al., 2009, 2011; Evans et.

al. 2012) Referenzräume übertragen. Um die interindividuelle Variabilität zu zeigen, wurden Wahrscheinlichkeitskarten (*p-maps*) erstellt. Diese Karten zeigen für jeden Voxel die Wahrscheinlichkeit, mit dem ein bestimmtes Areal einer Position im Raum zugeordnet werden kann. Basierend auf diesen Wahrscheinlichkeitskarten wurden maximale Wahrscheinlichkeitskarten, auch *maximum-probability-maps* (MPM) berechnet, indem jedem Voxel das Areal mit der höchsten Wahrscheinlichkeit zugeordnet wurde (Eickhoff et al., 2005). Zur übersichtlichen Darstellung der Topografie der Inselrinde wurden *flatmaps* erzeugt, indem die MPMs aus der Oberflächendarstellung des *fsaverage-Templates* (*inflated view*) extrahiert wurden. Alle Karten wurden als Datenpublikationen mit umfangreicher Annotation in den Human Brain Project Atlas integriert (<https://atlases.ebrains.eu/viewer>) und sind dort frei und öffentlich verfügbar.

2.6 Hierarchische Clusteranalyse und Multidimensionale Skalierung

Eine hierarchische Clusteranalyse wurde durchgeführt, um strukturelle Ähnlichkeiten oder Unterschiede zwischen der anterioren ventralen Insula und dem frontoinsulären Cortex zu bewerten. Darüber hinaus wurde eine multidimensionale Skalierungsanalyse durchgeführt, die zuvor veröffentlichte Bereiche des insulären Cortex einbezog, um unsere Areale Ia2, Ia3, Id8, Id9 und Id10 in die vorgeschlagene Clusterlösung von Quabs et al. (2022) zu integrieren, die die Areale Id1, Ig1, Ig2 (Kurth et al., 2010b), Id2, Id3 (Kossakowski, 2012) und Id7 (Grodzinsky et al., 2020) und Ig3, Id4, Id5, Id6 und Ia1 (Quabs et al., 2022) umfasst. Diese Analyse bietet ein übergeordnetes mikrostrukturelles Konzept der gesamten menschlichen Insula.

Dazu wurden 15–20 aufeinanderfolgende Profile in drei exemplarischen Schnitten pro Areal, Hemisphäre und Gehirn an Stellen, an denen der Cortex die geringste Krümmung und Tangentialität aufweist und frei von Artefakten ist extrahiert. Jedes Profil wird durch einen mittleren Merkmalsvektor dargestellt, der auf dem mittleren GLI-Profil basiert. Diese Merkmalsvektoren wurden mit statistischen Methoden wie der Ward-Linkage-Methode (Ward, 1963) und der euklidischen Distanz (ED) verglichen, um Unterschiede zwischen zytoarchitektonischen Strukturen zu quantifizieren.

Eine große ED deutet auf eine geringe strukturelle Ähnlichkeit zwischen den verglichenen Arealen hin, während eine kleine ED eine hohe strukturelle Ähnlichkeit signalisiert. Die Ergebnisse

wurden in einem Dendrogramm für die Clusteranalyse und einem Punktdiagramm für die Diskriminanzanalyse mittels MATLAB® Software (The Math Works Inc., Natick, MA, USA) visualisiert.

2.7 Quantitative Meta-Analyse

Mit den zugrunde liegenden maximalen Wahrscheinlichkeitskarten wurde für jeden Bereich der ventralen anterioren Insula eine quantitative, koordinatenbasierte Meta-Analyse mithilfe der Online-Datenbank *BrainMap* (<http://brainmap.org>) durchgeführt. Die Analyse bestand aus zwei Arbeitsschritten:

- (1) Dekodierung der funktionellen Eigenschaften jedes VAI- und FI-Areals
- (2) Analyse der funktionellen Konnektivität durch die Erstellung von Koaktivierungskarten.

Die Ausgangsregionen für die funktionelle Meta-Analyse waren die maximalen Wahrscheinlichkeitskarten, die für diesen Zweck vom Colin27-Referenzraum in den MNI152-Referenzraum transformiert werden mussten. Für jeden zytoarchitektonisch abgegrenzten Bereich wurden drei Ausgangsregionen definiert: eine für die linke und eine für die rechte Hemisphäre sowie eine kombinierte Region für beide Hemisphären. Dadurch konnte sowohl die Funktion einzelner Bereiche als auch eine mögliche funktionelle Lateralisation erfasst werden. Basierend auf den zytoarchitektonischen Analysen wurden 15 Ausgangsregionen identifiziert. Die erforderlichen funktionellen Bildgebungsstudien wurden aus der frei zugänglichen Online-Datenbank *BrainMap* entnommen (Fox und Lancaster, 2002; Fox et al., 2005; Laird et al., 2005). Die Ergebnisse wurden in Form von 3D-Aktivierungskoordinaten innerhalb eines stereotaktischen Referenzraums (MNI 152) dargestellt. Zum Zeitpunkt der Analyse variierten die verfügbaren Experimente je nach Größe des untersuchten Bereichs zwischen 12 (Ia2) und 445 (Id8).

2.8 Funktionelle Dekodierung

Die zentrale Idee dieses Ansatzes besteht darin alle Experimente zu identifizieren, die eine bestimmte ROI aktivieren und anschließend die experimentellen Metadaten zu analysieren, die die experimentellen Bedingungen beschreiben. Dadurch lassen sich statistische Rückschlüsse darauf ziehen welche Art von Aufgaben eine Aktivierung in einer bestimmten Region hervorrufen (Eickhoff et. al., 2011)

Die *BrainMap*-Datenbank enthält die zugehörigen Metadaten für jedes Experiment und ist klassifiziert nach einer von BrainMap entwickelten Taxonomie, die in zwei Dimensionen codiert ist.

- **Behaviorale Domänen (BDs)** beschreiben die mentalen Prozesse, die während der Durchführung einer experimentellen Aufgabe involviert waren. Sie gehören zu fünf Hauptgruppen: Aktion, Kognition, Emotion, Interozeption und Wahrnehmung.
- **Paradigmenklassen (auch *paradigm classes*, PCs)** beschreiben die spezifischen Aufgaben, die im Experiment verwendet wurden (siehe <https://www.brainmap.org/taxonomy>).

Für jede Ausgangsregion wurde die Häufigkeit der identifizierten BDs und PCs in Bezug auf ihre Wahrscheinlichkeit innerhalb der gesamten *BrainMap*-Datenbank bestimmt (Eickhoff et al., 2011). Nur wenn die BDs und PCs in jeder Ausgangsregion im Vergleich zur gesamten Datenbank überrepräsentiert waren – sowohl in der Vorwärts- als auch in der Rückwärtsinferenz – wurden sie in das funktionelle Profil der Ausgangsregion aufgenommen.

- Die **Vorwärtsinferenz** beschreibt die bedingte Wahrscheinlichkeit $P(\text{Aktivierung}|\text{BD oder PC})$, dass eine Aktivierung in einer Ausgangsregion häufiger auftritt als die allgemeine (a-priori) Wahrscheinlichkeit innerhalb der gesamten Datenbank. Das bedeutet, dass getestet wurde, ob die bedingte Wahrscheinlichkeit einer Aktivierung bei einem bestimmten Label $P(\text{Aktivierung}|\text{BD oder PC})$ höher war als die Grundwahrscheinlichkeit der Aktivierung der betreffenden Region(en) $P(\text{Aktivierung})$. Die Signifikanz wurde mit einem Binomialtest bestimmt ($p < 0.05$, korrigiert für multiple Vergleiche mittels *False Discovery Rate* (FDR); Eickhoff et al., 2011; Laird et al., 2009).
- In der **Rückwärtsinferenz** wurde das funktionelle Profil durch die Identifikation der wahrscheinlichsten BDs ermittelt, die bei einer Aktivierung in einer bestimmten Region oder einer Gruppe von Regionen auftreten. Diese Wahrscheinlichkeit $P(\text{BD oder PC}|\text{Aktivierung})$ kann aus $P(\text{Aktivierung}|\text{BD oder PC})$ sowie $P(\text{BD oder PC})$ und $P(\text{Aktivierung})$ mithilfe des Satzes von Bayes abgeleitet werden (Eickhoff et al., 2016). Die Signifikanz ($p < 0.05$, korrigiert für multiple Vergleiche mittels FDR) wurde durch einen Chi-Quadrat-Test bestimmt.

Die resultierenden vier bedingten Wahrscheinlichkeiten wurden für jede Ausgangsregion in einem Balkendiagramm dargestellt.

2.9 Meta-analytische Konnektivitäts-Modellierung

Die Analyse der funktionellen Konnektivität (Friston, 1994) der zytoarchitektonisch definierten VAI- und FI-Areale ermöglichte die Identifikation möglicher funktioneller Wechselwirkungen mit anderen Gehirnregionen. Zu diesem Zweck wurde eine **Meta-analytische Konnektivitäts-Modellierung (MACM)** (Robinson et al., 2010) durchgeführt.

Eine MACM ermöglicht die Charakterisierung der Gesamthirnkonnektivität jeder Ausgangsregion während der Durchführung experimenteller Aufgaben, indem es signifikante Koaktivierungen mit der Ausgangsregion über eine Vielzahl einzelner Experimente hinweg identifiziert (Eickhoff et al., 2009).

- Zunächst wurden in *BrainMap* alle Experimente identifiziert, die mindestens einen Aktivierungsschwerpunkt in einer bestimmten Ausgangsregion aufwiesen.
- Anschließend wurden die abgerufenen Experimente einer quantitativen Meta-Analyse unterzogen, wobei der modifizierte *Activation Likelihood Estimation (ALE)*-Algorithmus verwendet wurde (Eickhoff et al., 2009, 2012; Turkeltaub et al., 2012).

Dieser Algorithmus zielt darauf ab Gehirnregionen zu identifizieren, die über verschiedene Experimente hinweg eine konsistente Aktivierungskonvergenz zeigen, indem die in den Experimenten berichteten Aktivierungsfoki als räumliche Wahrscheinlichkeitsverteilungen anstatt als einzelne Punkte betrachtet werden.

Entscheidend ist, dass die Konvergenz über alle in diesen Experimenten berichteten Aktivierungsfoki hinweg bewertet wurde. Jede signifikante Konvergenz außerhalb der Ausgangsregion deutet auf eine konsistente Koaktivierung hin und damit auf funktionelle Konnektivität.

Die statistische Signifikanz wurde bei $p < 0.05$ nach Korrektur für multiple Vergleiche bestimmt (Eickhoff et al., 2016).

3 Ergebnisse

Es wurden fünf neue Areale in der ventralen anterioren Insula und dem frontoinsulären Cortex identifiziert. Alle Areale unterschieden sich in der Zytoarchitektur, insbesondere in ihrer Granularität. Wir benannten die Areale gemäß ihrer Zugehörigkeit zur insulären Rinde und ihrer Granularität numerisch aufsteigend von den agranulären Arealen Ia2 und Ia3 zu den dysgranulären Areale Id8, Id9 und Id10.

3.1 Topografie der neuen Areale in der ventralen anterioren Inselrinde des Menschen

Area Ia2 befindet sich regelmäßig im Sulcusboden des unteren begrenzenden Sulcus (auch *lower limiting sulcus*, LLS). Ihre Ausdehnung erreicht teilweise den vordersten Teil des Planum polare (PP), direkt bevor der Temporallappen sich vom Insula-Cortex abspaltet. Es liegt somit medial zum sekundären auditorischen Cortex (TI), rostral zu Ia1 und ventral zu Ia3. Folglich liegt Ia3 dorsal zu diesem Bereich auf dem vordersten Teil des anterioren langen Gyrus (auch *anterior long gyrus*, ALG) der Insula und nimmt dessen Spitze ein. Ia3 wird außerdem dorsal von Id9 und teilweise von Ia1 (Quabs et al., 2022) begrenzt, das posterior zu ihm positioniert ist. Bereich Id9 befindet sich auf dem mittleren kurzen Gyrus der Insula (auch *middle short gyrus*, MSG) an der Spitze der Insula zwischen dem primären olfaktorischen Cortex (POC, medial) und dem Bereich Id6 dorsal (Quabs et al., 2022). Es hat auch eine kurze Grenze am posterioren Ende zu Id5 und Ia1 (Quabs et al., 2022) (Abb. 4).

Area Id8 befindet sich auf der medialen Hälfte des vordersten kurzen Insula-Gyrus (auch *anterior short gyrus*, ASG) angrenzend an Area Id7 (Grodzinsky et al., 2020), das auf der lateralen Hälfte desselben Gyrus platziert ist. Id10 liegt medial zu Id8, die wie Area Ia2 regelmäßig mit der ventralen Erweiterung des Claustrums endet und sich dort an von uns noch nicht kartierte frontoorbitale Bereiche anschließt. Area Id10 umfasst somit den Cortex zwischen Teilen des ASG und dem lateralen Ende des posterioren orbitalen Gyrus (auch *posterior orbital gyrus*, POG) bis zu dem Punkt, an dem der laterale orbitale Gyrus (auch *lateral orbital gyrus*, LOG) mit dem medialen orbitalen Gyrus (auch *medial orbital gyrus*, MOG) und dem kurzen Insula-Gyrus (auch *short insula gyrus*, SIG) im lateralen orbitalen Sulcus zusammenläuft.

3.1.1 Zytoarchitektur der Areale Ia2 und Ia3 (Insula, agranulär)

Die agranuläre **Area Ia2** (Abb. 4B) zeigt eine GLI-Spanne von 8 bis 14 (%) und ist dadurch gekennzeichnet, dass keine klare Zellschicht II oder IV erkennbar sind, obwohl isolierte granuläre Zellen vorhanden sind. Diese zeigen sich jedoch im durchschnittlichen GLI-Profil nicht als eine klar abzugrenzende Schicht. Weiteres auffälliges Merkmal ist eine heterogene Schicht III mit pyramidenförmigen Zellen, die in der tiefer liegenden Schicht V zunehmend größer werden. Schicht V ist auch die zellreichste Schicht, in der die Pyramidenzellen dicht gepackt sind. Schicht VI ist lockerer und zellärmer und endet im weißen Mark, aber zusammen mit Schicht V ist sie durch die größten Zellen dieses Bereichs gekennzeichnet.

Der GLI-Bereich **von Area Ia3** (Abb. 4A) reicht von 9 bis fast 15 (%) und zeigt ebenfalls keine deutlich abgrenzbare Schicht II oder IV, obwohl auch hier verstreute granuläre Zellen vorhanden sind. Area Ia3 unterscheidet sich von Area Ia2 durch eine klarere Schichtentrennung, eine höhere Gesamtzahl an Zellen und viel dichteren Schichten V und VI, obwohl die Lokalisation von Ia2 im Sulcusboden die Analyse erschwert. Ia3 zeigt ebenfalls eine heterogene Schicht III mit pyramidenförmigen Zellen, die in ihrer Größe zunehmen. Eine Unterteilung in IIIa, b und c ist möglich, während die Schichten V und VI nicht weiter unterteilt werden können.

Die niedrigen GLI-Prozentsätze zwischen Schicht I und Schicht III (8 bzw. 9%) spiegeln die Agranularität dieser beiden Bereiche im Vergleich zu den dysgranulären Bereichen wider (GLI-Prozentsätze von 10, 11 und 12%). Zusammen heben sich Ia2 und Ia3 als sehr heterogene Areale in Bezug auf die Zellverteilung hervor, die sich von den benachbarten Bereichen Id9 (insulär) und TI (temporal) hauptsächlich durch ihre Agranularität unterscheiden. Alle Schichten sind visuell deutlich schwerer voneinander zu unterscheiden als bei der statistischen Methode und manchmal erscheinen sie im Vergleich zu anderen Arealen, die eine klarere Struktur in der Schichtentrennung aufweisen, etwas "chaotisch".

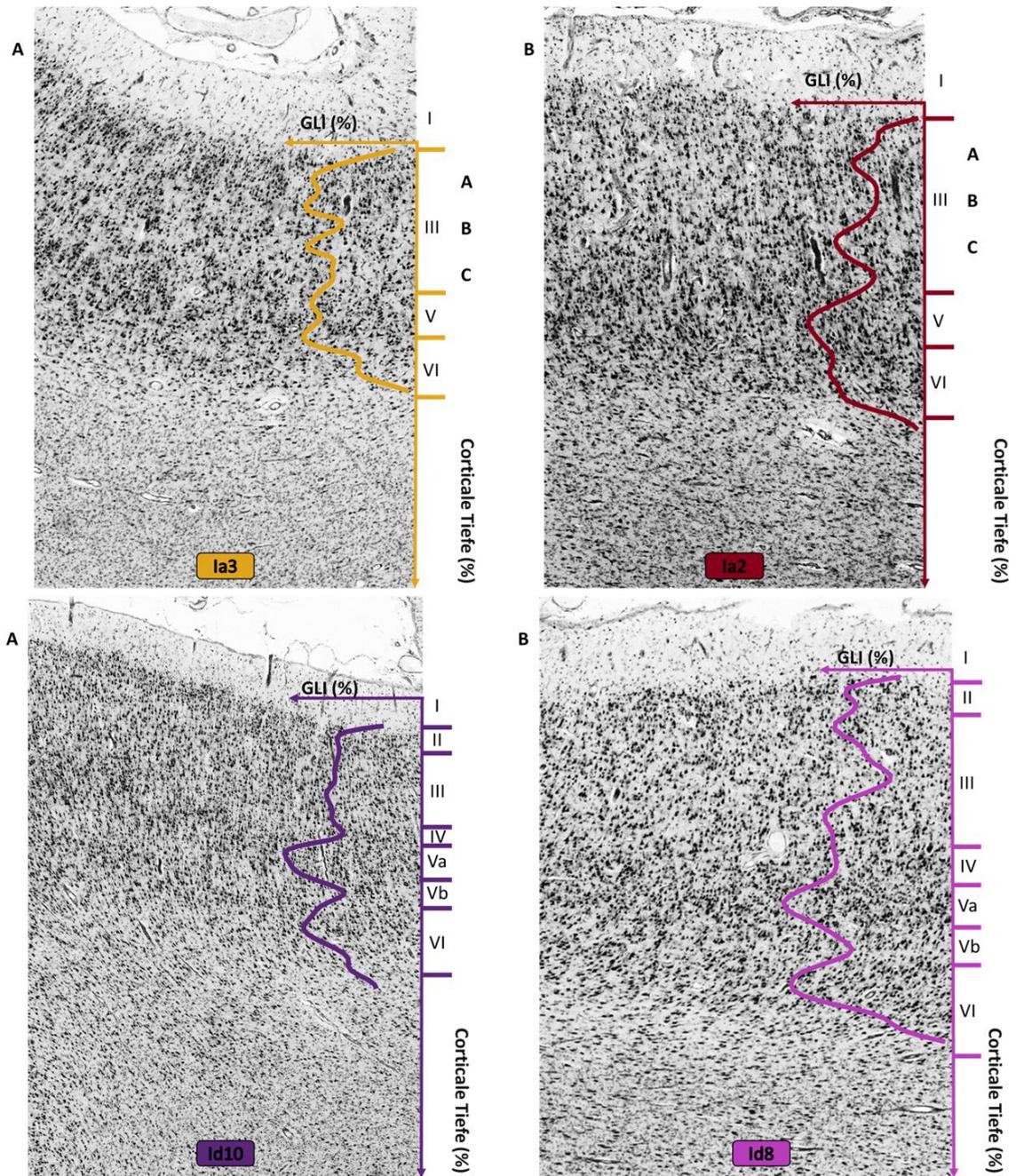


Abb. 4: Zytoarchitektur und GLI-Profile von Ia2, Ia3, Id8 und Id10 zur Quantifizierung der Zellverteilung und Zellschichten von Area Ia3 (A), Ia2 (B), Id19 (C) und Id8 (D).

3.1.2 Zytoarchitektur der Areale Id8, Id9 und Id10 (Insula, dysgranulär)

Der GLI der dysgranulären **Area Id9** (Abb. 5A) reicht von nahezu 12 bis fast 16 (%) und ist damit der zellreichste Bereich der ventralen anterioren Insula und des frontoinsulären Cortex. Das auffälligste Merkmal von Area Id9 ist ein dichter, schmaler Streifen pyramidenförmiger Zellen in Schicht Va, gefolgt von einer weniger dichten, aber breiteren Schicht Vb. Die 5. Schicht ist auch der Ort, an dem die von-Economo-Neuronen zu finden sind (Morel et. al. 2013) (Abb. 5B, C, D). Schicht VI ist dann wieder zellreicher und die breiteste Schicht. Sie ist ebenfalls in einen dichten *Sublayer* VIa und eine breiteren, lockereren *Sublayer* VIb unterteilt. Schichten II und IV enthalten nur wenige Körnerzellen. Während Schicht II sowohl visuell als auch im GLI-Durchschnittsprofil sehr klar abgegrenzt ist, zeigt Schicht IV ein sehr breites, lockeres Muster. Area Id9 ist somit als dysgranulär. Die pyramidenförmigen Zellen in Schicht III zeigen eine Größenzunahme von der Oberfläche bis zu IV. / V. Schicht, im Gegensatz zu Schicht VI, wo die Größe der Pyramidenzellen wieder abnimmt.

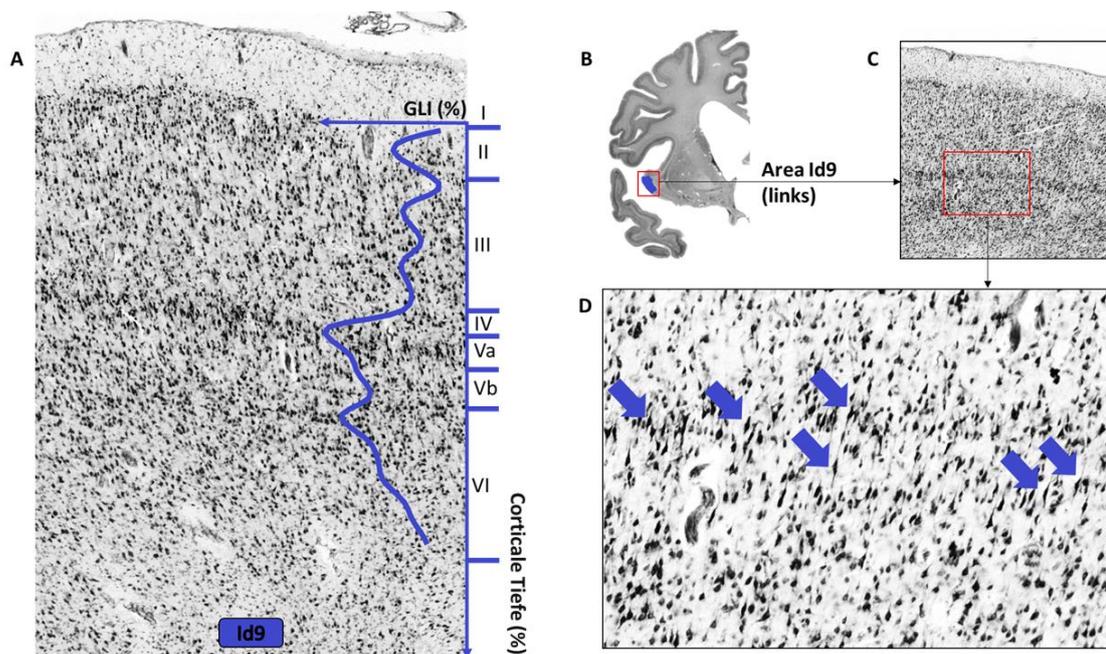


Abb. 5: Zytoarchitektur von Area Id9 und ihr GLI-Profil zur Quantifizierung der Zellverteilung und Zellschichten (A), sowie Lokalisation der bipolaren Von-Economo-Neurone (VEN) (B, C, D).

Der GLI der dysgranulären **Area Id8** (Abb. 4D) reicht von 11 bis 14 (%). Nach einer zellreichen Schicht II zeigt Schicht III eine Abnahme der Zellanzahl, bevor sie nahezu dieselbe Anzahl wie Schicht II erreicht. Der Bereich besteht dann aus einem dysgranulären Band in Schicht IV. Schicht Va und VI zeigen nahezu die gleiche Zellanzahl und die meisten Zellen insgesamt in Id8. Sie sind durch eine zellärmere Schicht Vb getrennt. Die dysgranuläre Area Id10 (Abb. 4C) hat einen GLI von 10 bis 15 (%) und ist durch eine homogene Schicht III gekennzeichnet, in der pyramidenförmige Zellen gleichmäßig verteilt sind und keine weiteren Unterteilungen der Schicht erkennbar sind. Schicht IV ist dysgranulär, gefolgt von der insgesamt zellreichsten Schicht Va. Schicht Vb hingegen enthält weniger pyramidenförmige Zellen, etwa genauso viele wie Schicht III. Die Zelldichte in Schicht VI steigt wieder an, erreicht jedoch nicht die Anzahl der Zellen in Va.

In den Abbildungen 6, 7, 8 und 9 sind die Areale der VAI und des FI zu ihren benachbarten Arealen, sowie deren zytoarchitektonischen Grenzen exemplarisch dargestellt.

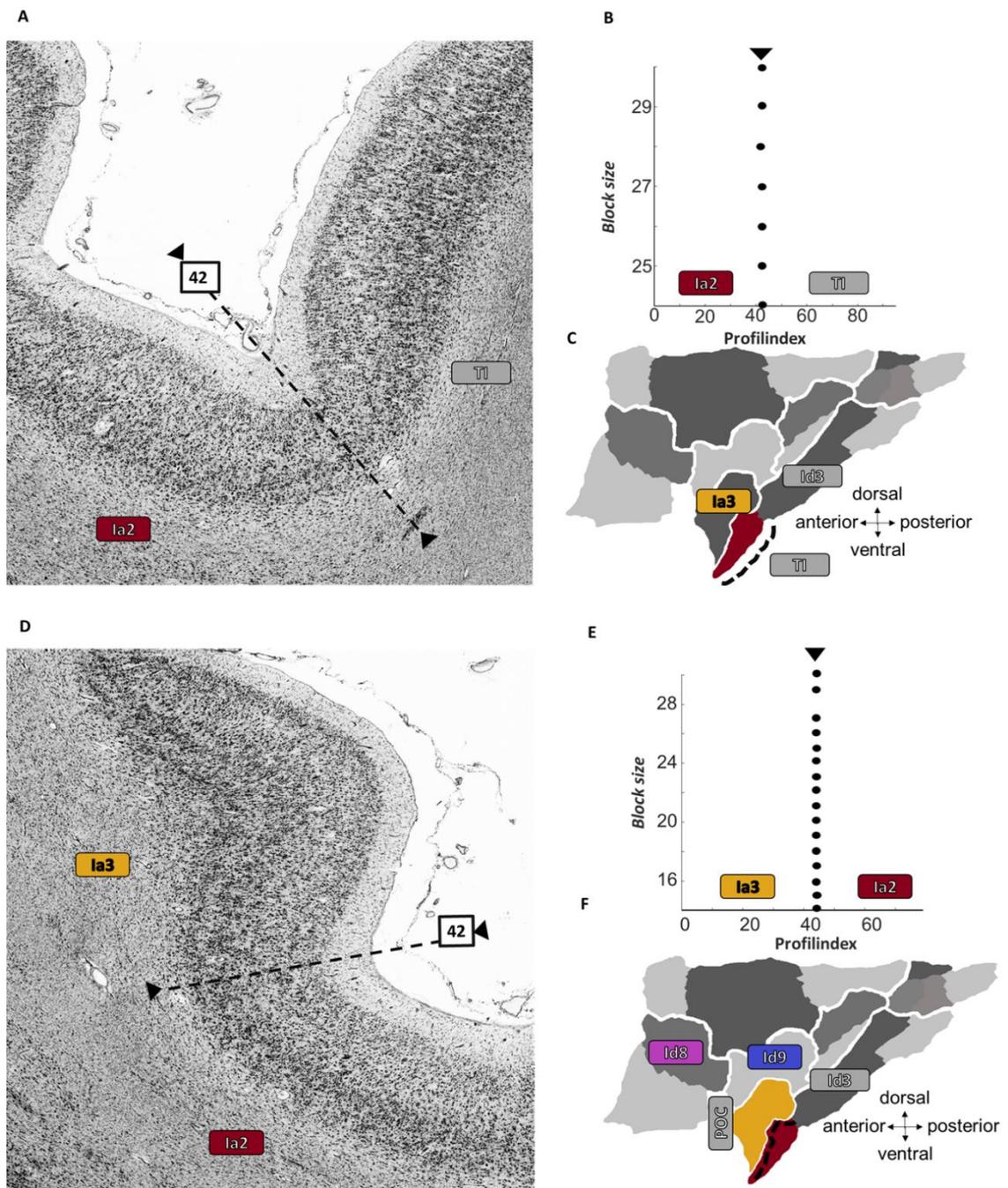


Abb. 6: Beispiele der Arealgrenzfindung: zwischen Area Ia2 und TI (A), der signifikanten Maxima der MD über mehrere *block sizes* in der statistischen Grenzfindung (B) und der Topografie dieser Areale auf der Inselrinde gezeichnet auf einer *flatmap* (C), sowie zwischen Area Ia3 und Ia2 (D, E, F). Die Pfeile und gestrichelten Linien zeigen die Grenze auf den digitalisierten Schnitten im jeweils 42. GLI-Profil.

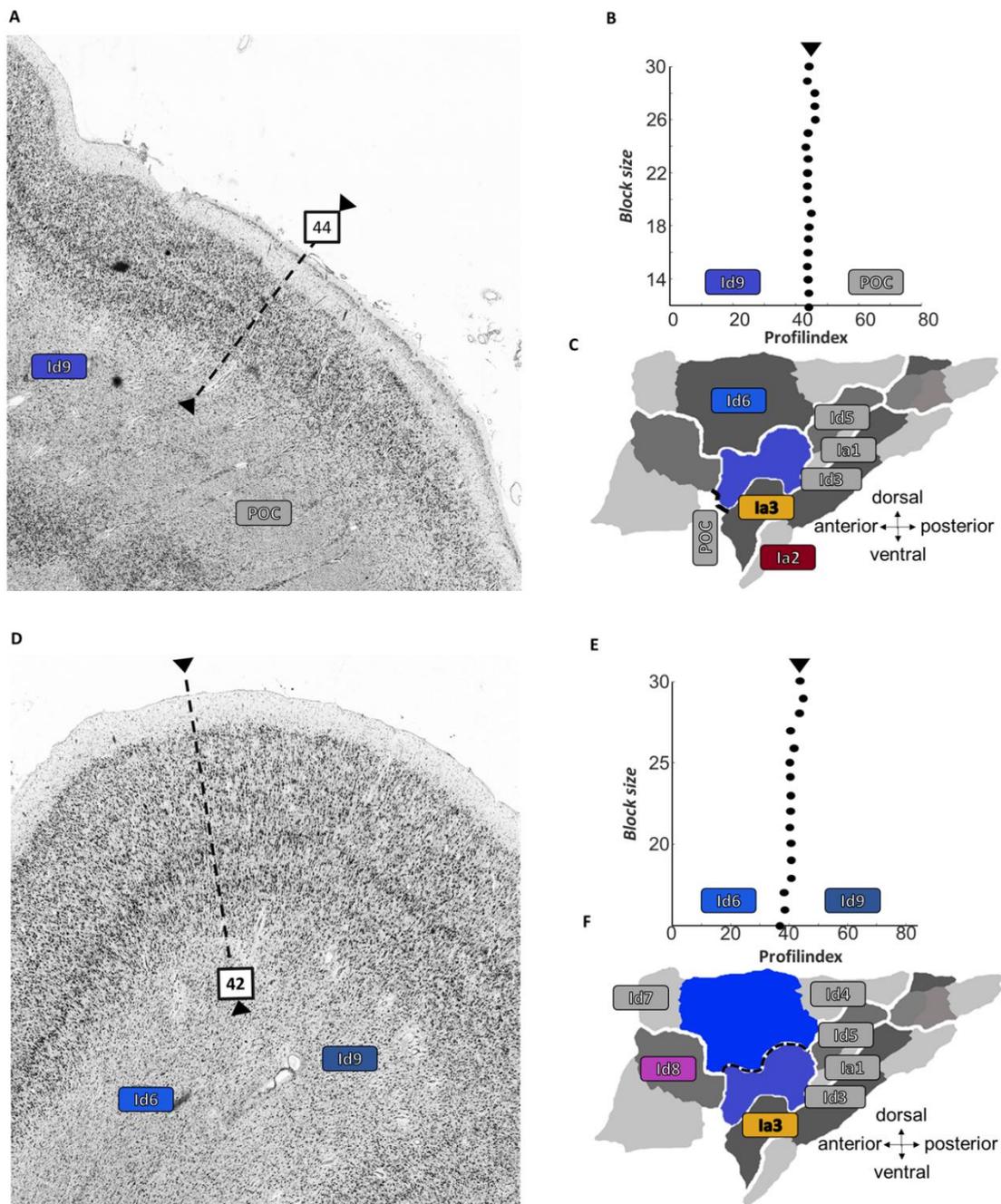


Abb. 7: Beispiele der Arealgrenzfindung: zwischen Area Id9 und POC (A), der signifikanten Maxima der MD über mehrere *block sizes* in der statistischen Grenzfindung (B) und der Topografie dieser Areale auf der Inselrinde gezeichnet auf einer *flatmap* (C), sowie zwischen Area Id6 und Id9 (D, E, F). Die Pfeile und gestrichelten Linien zeigen die Grenze auf den digitalisierten Schnitten im 44. bzw. 42. GLI-Profil.

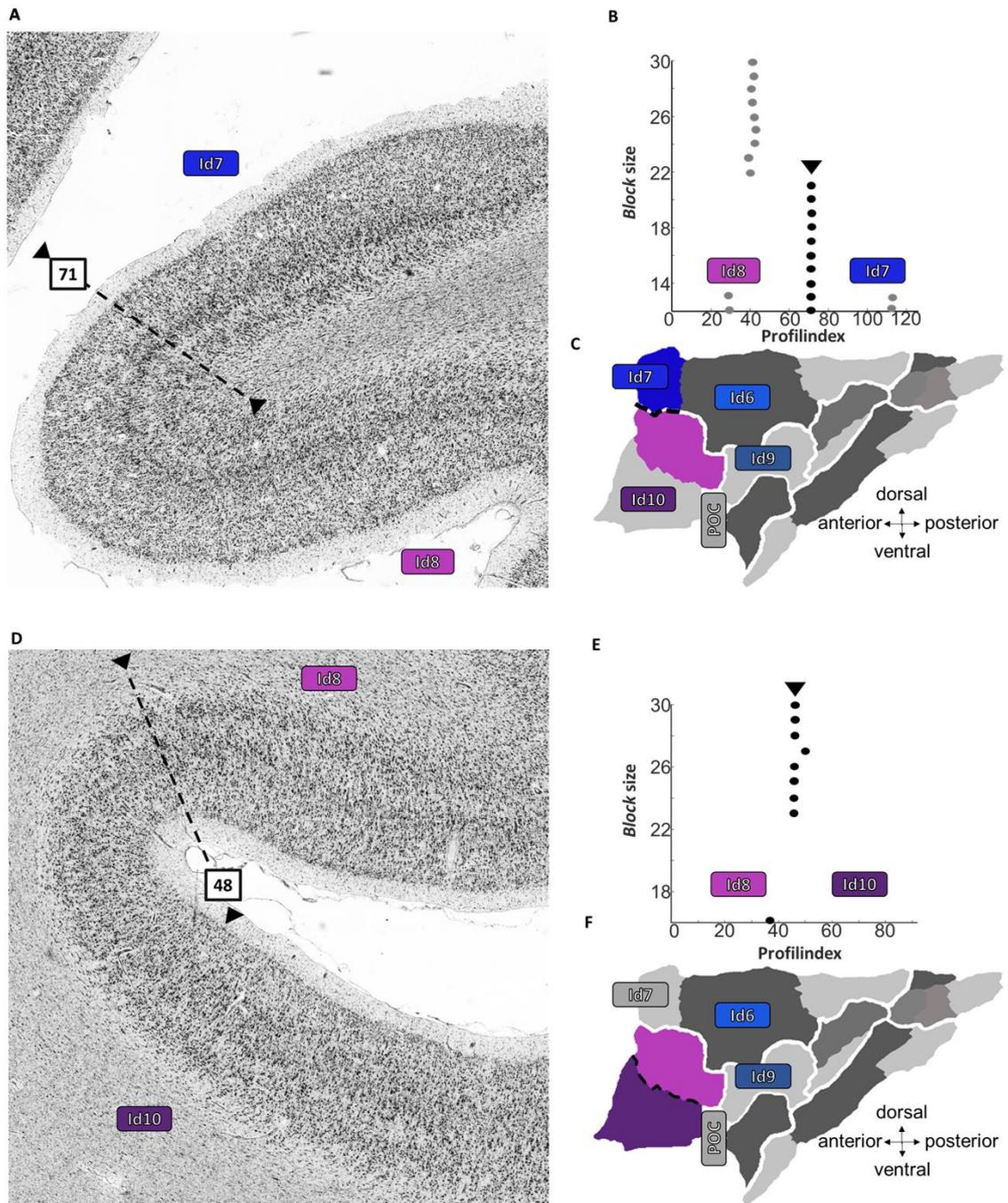


Abb. 8: Beispiele der Arealgrenzfindung: zwischen Area Id9 und POC (A), der signifikanten Maxima der MD über mehrere *block sizes* in der statistischen Grenzfindung (B) und der Topografie dieser Areale auf der Inselrinde gezeichnet auf einer *flatmap* (C), sowie zwischen Area Id6 und Id9 (D, E, F). Die Pfeile und gestrichelten Linien zeigen die Grenze auf den digitalisierten Schnitten im 71. bzw. 48. GLI-Profil.

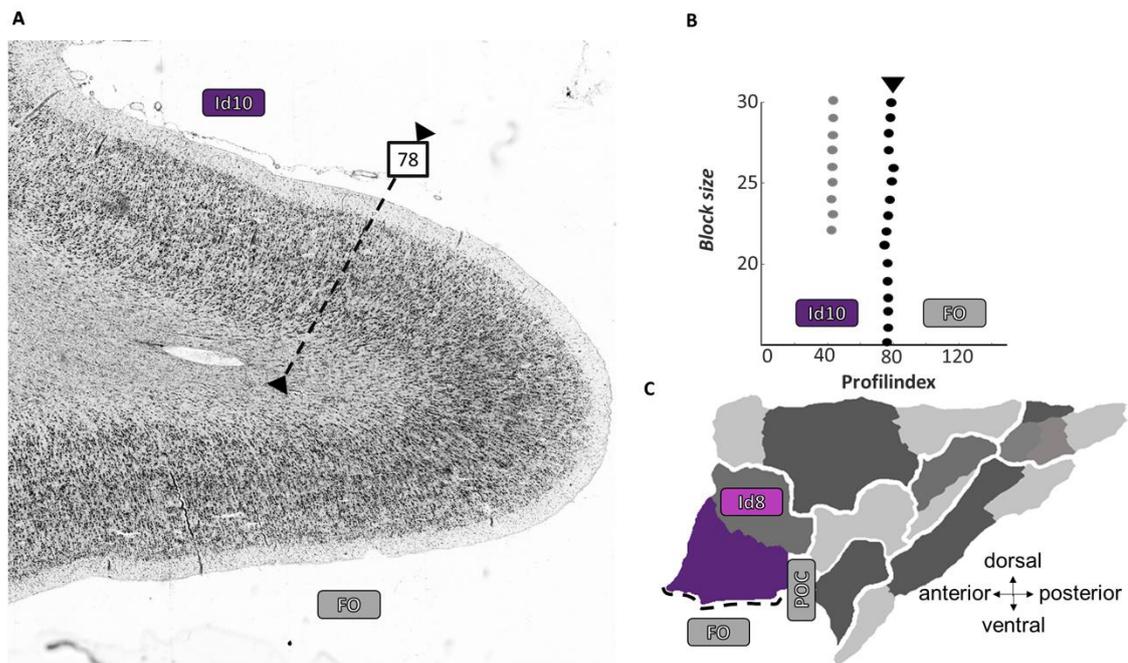


Abb. 9: Beispiele der Arealgrenzfindung: zwischen Area Id8 und FO (A), der signifikanten Maxima der MD über mehrere *block sizes* in der statistischen Grenzfindung (B) und der Topografie dieser Areale auf der Inselrinde gezeichnet auf einer *flatmap* (C). Die Pfeile und gestrichelten Linien zeigen die Grenze auf den digitalisierten Schnitten im 78. GLI-Profil.

3.2 Hierarchische Clusteranalyse und Multidimensionale Skalierung

Eine hierarchische Clusteranalyse wurde auf die fünf in dieser Arbeit untersuchten Bereiche angewendet. Alle zehn Bereiche (je fünf pro Hemisphäre) wurden in Bezug auf ihre zytoarchitektonischen Unterschiede und Gemeinsamkeiten miteinander verglichen. Die Analyse ergab, dass alle fünf Areale einer Hemisphäre zunächst immer mit dem gleichen Bereich der anderen Hemisphäre clustern, wodurch ihre große Ähnlichkeit erfasst wird (Abb. 10, 11). Darüber hinaus entsteht ein Cluster, der Ia2, Ia3 und Id9 als zytoarchitektonisch am ähnlichsten beschreibt und die Areale der ventralen anterioren Insula zusammenfasst, während das zweite Cluster aus Id8 und Id10 besteht und somit die frontoinsulären Areale eine zytoarchitektonische höhere Ähnlichkeit zeigen als die drei Areale der ventralen anterioren Insula.

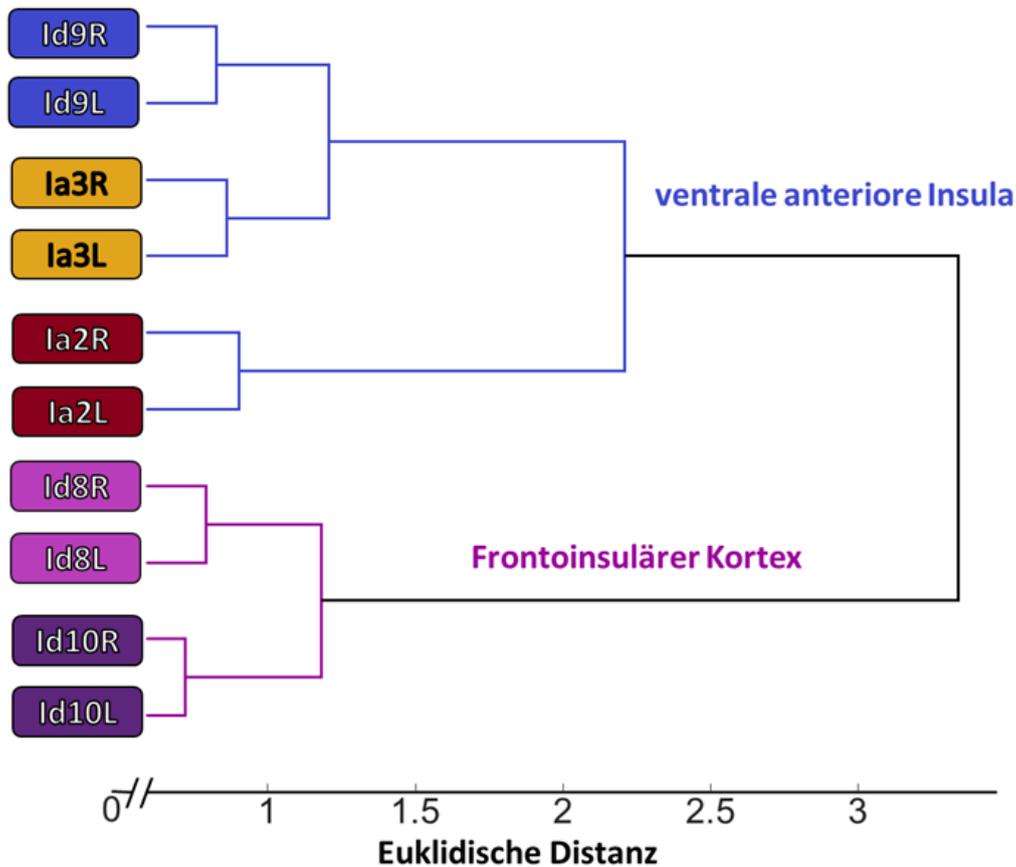


Abb. 10: Hierarchische Clusteranalyse. Die Areale der ventralen anterioren Inselrinde und des frontoinsulären Cortex wurden mittels Euklidischer Distanz auf die Ähnlichkeit bzw. Unähnlichkeit ihrer Zytoarchitektur analysiert.

Das Verfahren des *multidimensional scaling* zeigt die Unterteilung der menschlichen Insula in sechs verschiedene Cluster (Abb. 11, 12), wobei agranuläre und dysgranuläre Areale auf der einen Seite und granuläre und dysgranuläre Areale auf der anderen Seite in ihre eigenen Cluster gruppiert werden. Ebenso existieren rein dysgranuläre Cluster, die dann eher ventral anterior verortet sind. So existiert ein Cluster im dorsalen, posterioren insulären Cortex aus den granulären Arealen Ig1, Ig2, Ig3 und dem am weitesten posterior gelegenen dysgranulären Bereich Id2 (Kurth et al., 2010; Quabs et al., 2022). Die Abnahme der Granularität ist stärker in Richtung der ventralen anterioren Inselrinde als in Richtung des dorsal-anterioren insulären Cortex. Dies spiegelt sich in dem Cluster der dorsalen posterioren (Id4, Id6, Id7; Grodzinsky et al., 2020; Quabs et al., 2022) und frontoinsulären, rein dysgranulären kortikalen Areale (Id8, Id10), sowie

dem mittleren dysgranulären Cluster (Id9) wider. Im Gegensatz dazu zeigt die ventrale anteriore Insula die agranulären Areale Ia3, die dem dysgranulär-agranulären mittleren Cluster mit Ia1 und Id5 (Quabs et al., 2022) angehören, sowie Ia2, das dem dysgranulär-agranulären ventralen posterioren Cluster mit Id1 und Id3 (Quabs et al., 2022) angehört. Im Vergleich der mikrostrukturellen Organisation zeigt sich in den gemittelten GLI-Profilen der sechs Cluster im Vergleich, dass sich die Zytoarchitektur nicht nur wie in vorherigen Arbeiten beschrieben, hauptsächlich in der Granularität der Schicht IV unterscheidet (*granulärer Shift*), sondern auch in den infra- und supragranulären Schichten II, III, V und VI (Abb. 13).

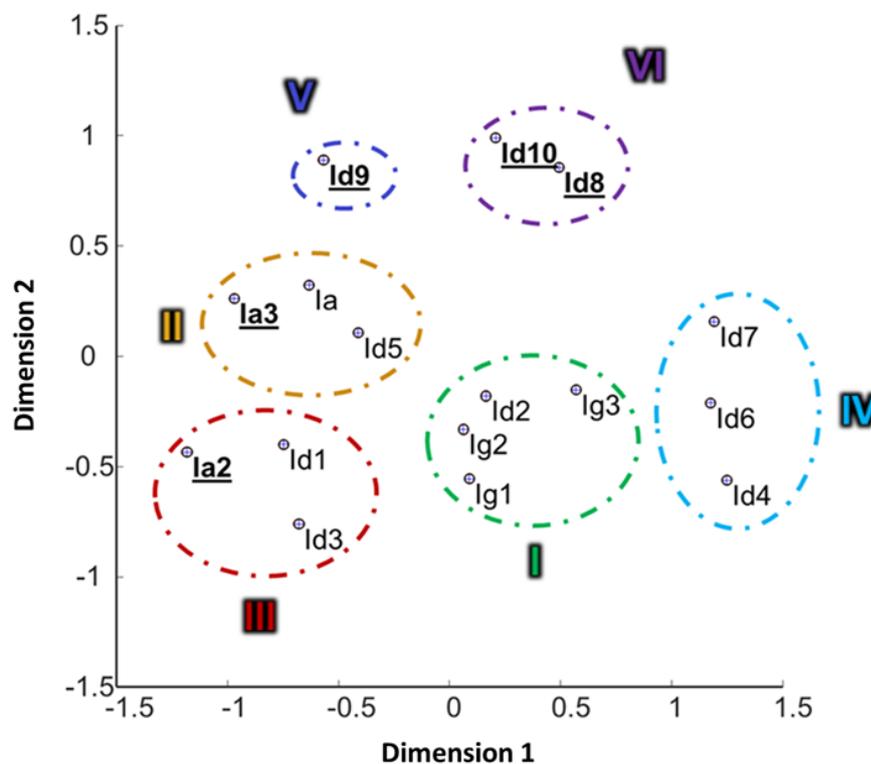


Abb. 11: Multidimensionale Skalierung. In einem weiteren Verfahren wurde eine Clusteranalyse auf die gesamte Inselrinde und weitere Areale unserer Forschungsgruppe erweitert, um nicht nur die regionale Zytoarchitektur der VAI und FI abzubilden. Es zeigen sich sechs Cluster unterschiedlicher Granularität (römisch I-VI). Die in dieser Arbeit untersuchten Areale wurden fett und unterstrichen hervorgeben.

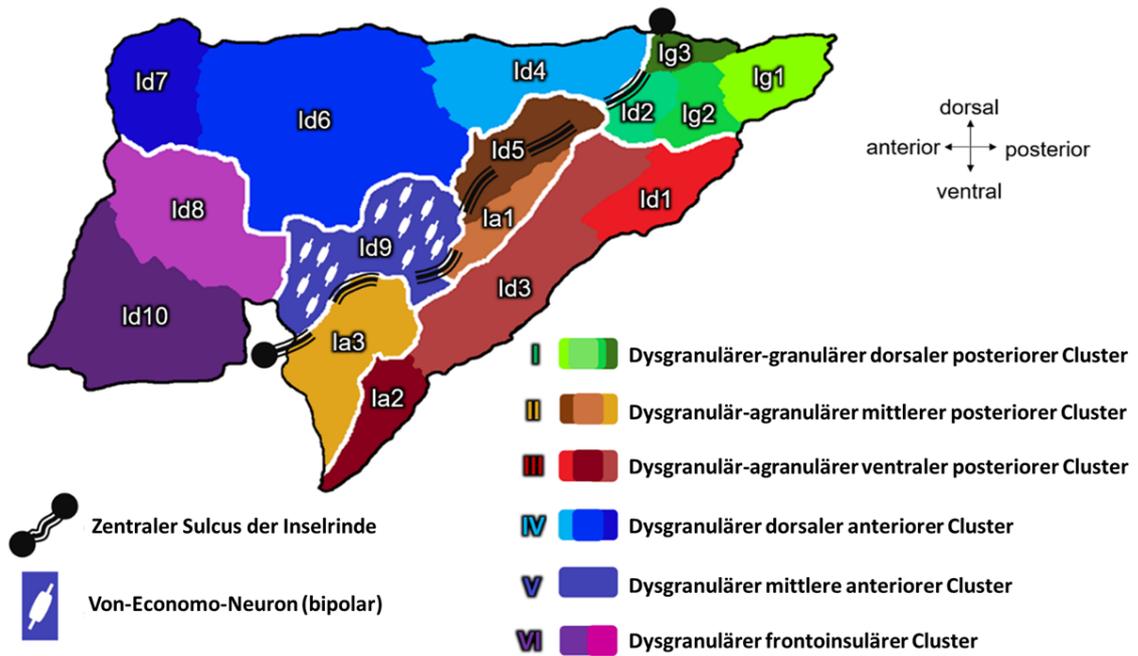


Abb. 12: Flatmap der Inselrinde zur Darstellung der Topografie der Areale in der Tiefe des Gehirns. Die Einfärbungen zeigen die Cluster (römisch I-VI) und deren topografische Nähe, je höher die Ähnlichkeit der Zytoarchitektur war. Der zentrale Sulcus der Inselrinde stellt eine makroskopische Grenze zwischen agranulären Arealen (dorsal davon) und agranulären Arealen (ventral gelegen). Die weißen Zellen zeigen das Vorkommen von VENs in Area Id9 dar.

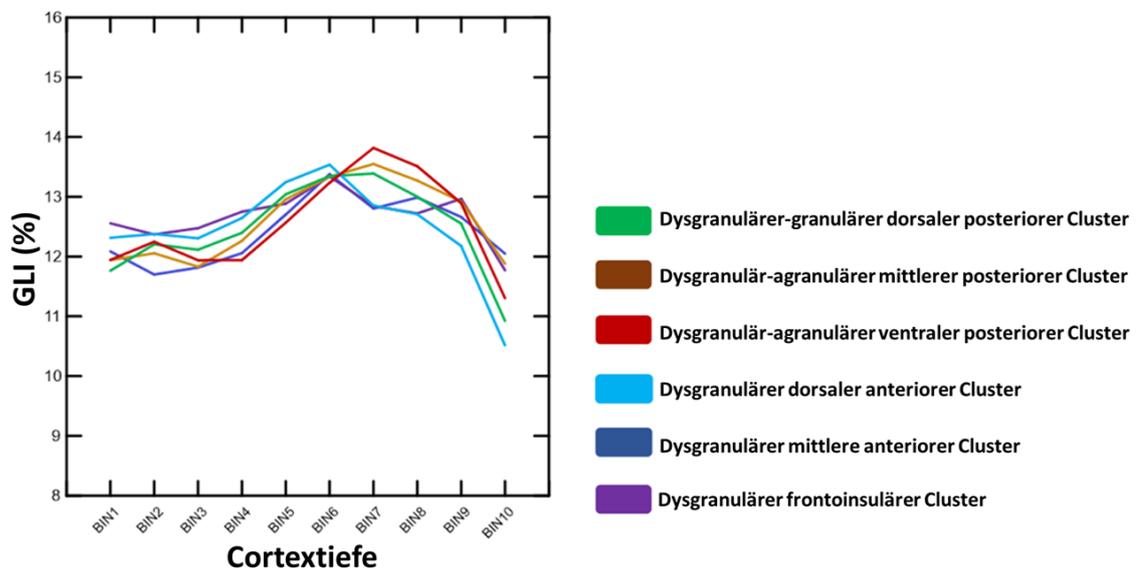


Abb. 13: Gemittelte GLI-Profile aller sechs Cluster der Inselrinde. Zytoarchitektonische Unterschiede zeigen sich zwischen allen Clustern nicht nur in der granulären Schicht IV (bisher beschriebener granulärer Shift), sondern auch in infra- und supragranulären Cortexschichten (BIN1-10 entsprechen jeweils 10% der Cortextiefe zwischen Schicht II und Schicht VI)

3.3 Volumina der kartierten Areale

Die volumetrische Analyse ergab, dass die drei dysgranulären Areale (Id8, 9, 10), die mehr (Id9) bzw. vollständig (Id8, 10) frontoinsulär liegen, signifikant größere Bereiche sind. Hierbei ist Id10 mit einem Durchschnitt von $649,7 \text{ mm}^3 (\pm 277,4 \text{ mm}^3)$ das größte Areal. Die beiden agranulären Areale im ventralen anterioren Teil der Insula sind deutlich kleiner, was sich in der durchschnittlichen Größe von Ia3 mit $204,9 \text{ mm}^3 (\pm 91,4 \text{ mm}^3)$ und Ia2 mit $105,2 \text{ mm}^3 (\pm 54,7 \text{ mm}^3)$ zeigt. Eine detaillierte Vergleichsanalyse ist in Tabelle 2 zu finden. Zusätzlich wurden die Volumina der Bereiche durch einen paarweisen Permutationstest auf geschlechtsspezifische und interhemisphärische Unterschiede getestet, wobei keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$) festgestellt wurden.

Hirnareal	Korrigiertes mittleres Volumen [mm^3] \pm SD	
	Linke Hemisphäre	Rechte Hemisphäre
Ia2	93 \pm 57	117 \pm 53
Ia3	198 \pm 82	212 \pm 101
Id8	568 \pm 245	527 \pm 254
Id9	422 \pm 128	435 \pm 190
Id10	659 \pm 364	641 \pm 191

Tabelle 2: Korrigierte mittlere Volumina und Standardabweichung der fünf neuen Areale in der ventralen anterioren Insula und dem frontoinsulären Cortex für linke und rechte Hemisphäre.

3.4 (Maximale) Wahrscheinlichkeitskarten im stereotaktischen Raum

Die Wahrscheinlichkeitskarten wurden für jedes der insgesamt zehn Areale im 3D-MNI Colin-27 Referenzraum (Holmes et al., 1998) und dem ICBM 2009c nichtlinearen asymmetrischen Template (Fonov et al., 2009, 2011, Evans et. al. 2012) berechnet. Diese Karten bieten Informationen über die Wahrscheinlichkeit, dass ein Voxel einem bestimmten Bereich basierend auf den zytoarchitektonischen Daten von zehn interindividuellen Gehirnen zugeordnet wird. Die entsprechenden Schwerpunktkoordinaten (*centers of gravity*) sind in Tabelle 3 dargestellt, die Wahrscheinlichkeitskarten in Abbildung 14. Eine rote Farbe bzw. Wert von 100% bedeutet demnach, dass das entsprechende Areal in allen 10 Gehirnen in diesem Voxel an einer bestimmten Position kartiert wurde.

Die maximalen Wahrscheinlichkeitskarten bilden eine überlappungsfreie, vereinfachte Darstellung im Raum. Hier wird jedem Voxel endgültig ein Bereich zugewiesen, der die höhere Wahrscheinlichkeit aufweist, in diesem Voxel basierend auf dem Datensatz aufzutreten (Eickhoff et al., 2005) (Abb. 14). Unsere MPM zeigt unsere zytoarchitektonische Parzellierung der menschlichen ventralen anterioren Insula und des frontoinsulären Cortex und deren Topografie im Colin27 MNI Referenzraum.

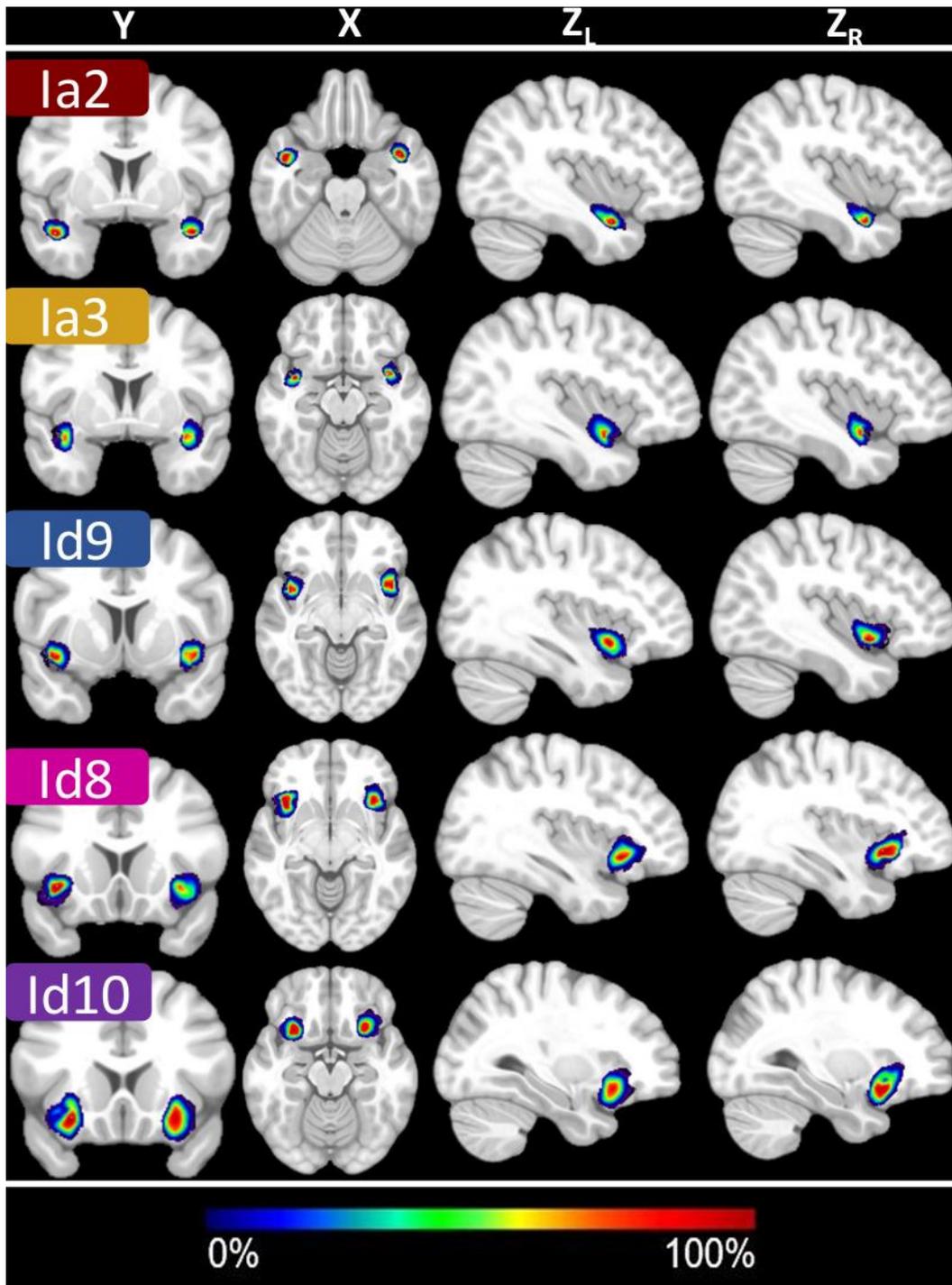


Abb. 14: Wahrscheinlichkeitskarten der Areale der VAI und des FI. Die Abbildung zeigt für unsere Areale Ia2, Ia3, Id8, Id9 und Id10 farbkodiert die prozentuale Wahrscheinlichkeit, mit der das jeweilige Areale in allen zehn untersuchten Gehirnen im jeweiligen Voxel zu finden war (blau = geringe Wahrscheinlichkeit; rot = hohe Wahrscheinlichkeit). Die Schwerpunktkoordinaten (y, z, xL (linke Hemisphäre), xR (rechte Hemisphäre)) können Tabelle 3 entnommen werden.

Schließlich wurden die mikrostrukturellen Karten zusammen mit den anderen Arealen des Jülich-Brain-Atlas auf die cortikale Oberfläche des *fsaverage-Templates* (Abb. 15) projiziert. Sie zeigen einen Blick in die Tiefe der Fissura lateralis und zeigen die Nachbarschaftsverhältnisse der Areale.

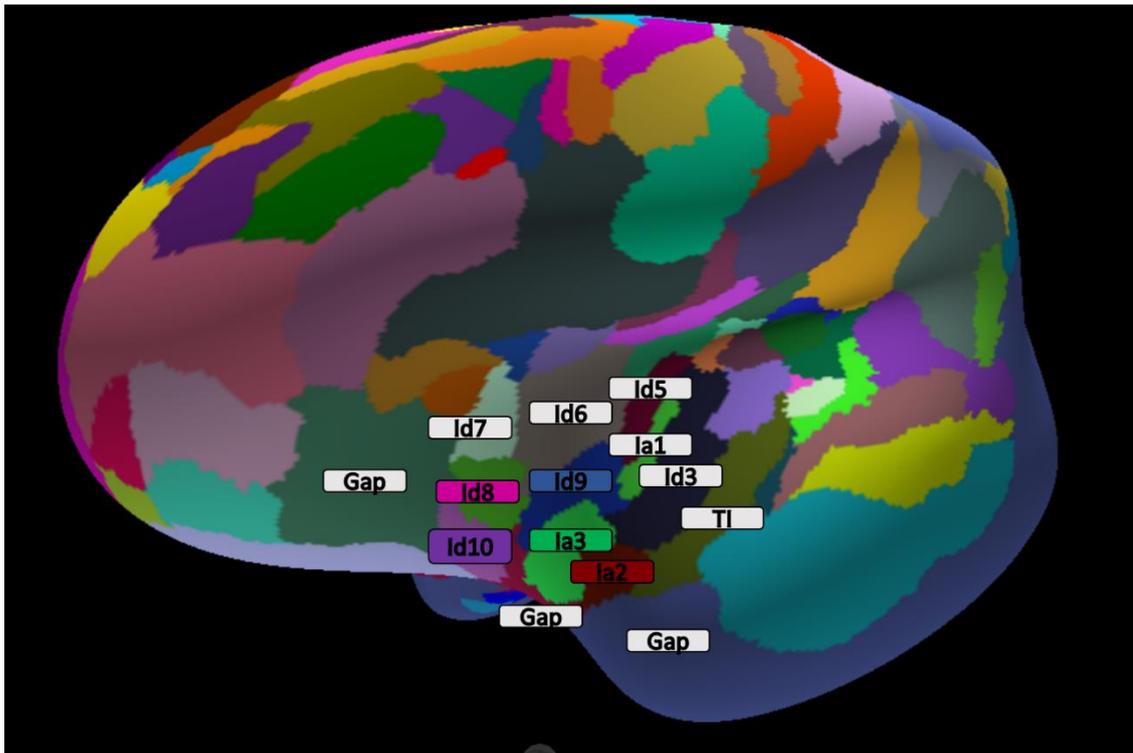


Abb. 15: Topografie der Inselrinde nach unserer Kartierungsmethode. Oberflächendarstellung aller insulären Areale unserer Arbeitsgruppe und anderer Nachbarareale oder *gap maps* (Mangin et al. 2021). Um die Inselrinde anschaulicher darstellen zu können wurde eine Ansicht der Region gewählt, der sogenannte *inflated view* (Fischl et al. 2012), bei der die inneren Cortexanteile zu besserer Sichtbarkeit herausgestülpt werden. Der EBRAINS Atlas ist erreichbar unter (<https://humanbrainproject.eu/en/explore-the-brain>).

Die Wahrscheinlichkeitskarten und MPMs sind öffentlich zugänglich und können kostenlos vom EBRAINS Atlas des Human Brain Project heruntergeladen werden (<https://humanbrainproject.eu/en/explore-the-brain>).

Hirnareal	Referenzraum	Schwerpunktkoordinaten der p-Karten					
		Linke Hemisphäre			Rechte Hemisphäre		
		x	y	z	x	y	z
Ia2	MNI 152	-41	2	-21	42	3	-19
Ia3	MNI 152	-39	2	-13	40	4	-13
Id8	MNI 152	-35	20	-4	37	22	-5
Id9	MNI 152	-41	7	-7	42	10	-9
Id10	MNI 152	-30	19	-12	31	21	-14

Tabelle 3: Schwerpunktkoordinaten der Wahrscheinlichkeitskarten für VAI and FI-Areale. Im MNI 152 Referenzraum und aufgeteilt nach linker und rechter Hemisphäre.

3.5 Funktionelle Dekodierung der VAI und des FI

Die funktionelle Dekodierung wurde mittels Vorwärtsinferenz (*Activation|BD oder PC*) durchgeführt, um die Wahrscheinlichkeit zu testen, dass ein Bereich aktiv ist, wenn man den BD oder PC kennt. Ebenso per Rückwärtsinferenz (*BD oder PC|Activation*), um die Wahrscheinlichkeit zu testen, dass ein BD oder PC ausgeführt wird, wenn der Bereich aktiv ist. Dabei wurden nur die BDs und PCs mit dem höchsten Wahrscheinlichkeitsverhältnis berücksichtigt. Es gab weder eine Lateralisation für Areal Id9, der mit „Wahrnehmung: Somatosensorischer Schmerz“ und „Schmerzkontrolle“ assoziiert ist, noch für die Areale Id8 und Id10, die mit „Emotion: Positiver Belohnung“, „Glücksspiel“ und „Belohnung“ in Verbindung stehen. Nur die Areale Ia2 und Ia3 zeigten eine Lateralisation, wobei die rechte Hemisphäre bei „Kognition: Aufmerksamkeit“ (beide Bereiche) aktiv ist und die linke Hemisphäre bei „Kognition: Sprache/Semantik“ (nur Areal Ia2) und „passives Sehen“ (nur Areal Ia3). Wenn man alle gefundenen Funktionen (auch die mit niedrigerem Wahrscheinlichkeitsverhältnis) berücksichtigt, gibt es auch für die Areale Id8, Id9 und Id10 eine Lateralisation (Tab. 4). Das linke Areal Id8 ist zusätzlich auch bei „Kognition: Sprache/Semantik“ aktiv, während das rechte Areal Id8 zusätzlich bei „Interozeption: Thermoregulation“, „Wahrnehmung: Somatosensorischer Schmerz“, „Aktion: Hemmung“ und „Geschmack“ aktiv ist. Areal Id9 in der rechten Hemisphäre zeigt zusätzlich Aktivität bei „Wahrnehmung: Gustation“, „Interozeption: Sexualität“, „Geschmack“ und „passives Sehen“. Auch Areal Id10 hat zusätzliche Funktionen, jedoch nur in der rechten Hemisphäre („Kognition: Denken“, „Aktion: Hemmung“) (Tab. 4).

Hirnregion	Anzahl der Experimente	Funktionelle Dekodierung
Ia2 links	19	Kognition: Sprache/Semantik
Ia2 rechts	12	Kognition: Aufmerksamkeit
Ia3 links	32	Zuschauen, Schmerzmonitoring/-diskrimination, Gesichtsmo- nitoring/Diskrimination
Ia3 rechts	9	Kognition: Aufmerksamkeit
Id8 links	111	Emotion: Belohnung/Gewinn
Id8 rechts	151	Perzeption: Somatosensorischer Schmerz, Emotion: Belohnung/Gewinn, Aktionsinhibition, Interozeption: Thermoregulation, Belohnung, Schmerzmonitoring/-diskrimination
Id9 links	445	Perzeption: Somatosensorischer Schmerz, Schmerzmonitoring/-diskrimination
Id9 rechts	445	Perzeption: Gustation, Interozeption: Sexualität, Schmerzmonitoring/-diskrimination
Id10 links	123	Emotion: Belohnung/Gewinn, Glücksspiel
Id10 rechts	237	Emotion: Belohnung/Gewinn, Kognition: Überlegen, Kognition: Überlegen, Aktionsinhibition, Belohnung

Tabelle 4: Auflistung der funktionellen Dekodierung der VAI und FI-Areale. Die drei zytoarchitektonischen Custer (i) Ia2/Ia3 zeigen vornehmlich Funktionen aus dem Bereich der Kognition, (ii) der Emotion (Id8/Id10) oder (iii) Perzeption (Id9).

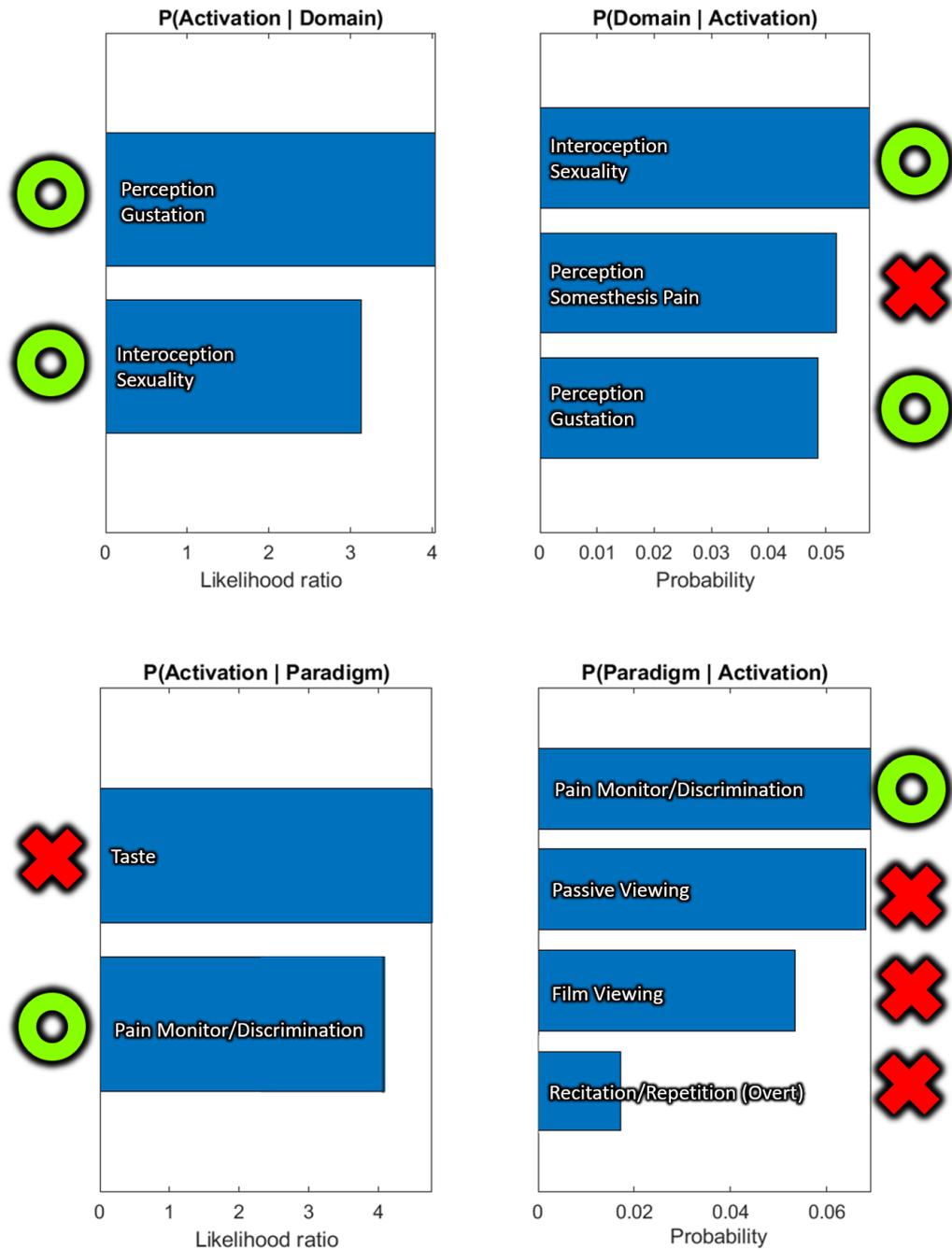


Abb. 16: Exemplarische Darstellung der Funktionen von Area Id8 (rechts). Nach funktioneller Dekodierung mittels Rückwärts- und Vorwärtsinferenz zeigten sich folgende BDs und PDs für Area Id8 (rechts). Nur wenn eine BD oder PD in beiden Inferenzen einem Areal zugewiesen werden konnte, wurde es in den Katalog der Funktionen dieses Areals aufgenommen (grüner Kreis) oder von ihm ausgeschlossen (rotes Kreuz). Alle weiteren Darstellungen der Funktionen der weiteren Areale finden sich im Anhang.

3.6 Meta-analytisches Koaktivierungsmodell

3.6.1 Koaktivierungen mit insulären Arealen Ia2 und Ia3

Die funktionelle Koaktivierung von Area Ia2 unterscheidet sich deutlich in den jeweiligen Hemisphären. Die rechte Hemisphäre zeigt vorwiegend eine funktionelle Koaktivierung mit der linken Amygdala und nur wenig mit der rechten Amygdala. Die linke Hemisphäre zeigt weniger subcortikale und mehr cortikale Koaktivierungen mit dem rechten superioren Temporalgyrus, dem linken präzentralen Gyrius und dem rechten frontalen opercularen Cortex. Ähnlich wie das benachbarte Areal Ia2 zeigt auch Areal Ia3 Koaktivierungen mit der linken Amygdala in beiden Hemisphären. Das linke Areal Ia3 zeigt außerdem andere kleine Koaktivierungskluster in nicht-subcortikalen Regionen, wie mit der anterioren Division des linken cingulären Gyrius, der rechten dorsoanterioren Insularcortex (Areal Id7) und dem linken parietalen opercularen Cortex. Es muss erwähnt werden, dass die MACM-Analyse von Areal Ia2 und Areal Ia3 zeigt, dass diese Areale viel kleiner sind als die dysgranulären Areale und mit weniger Experimenten in der Analyse vertreten sind. Daher zeigen sie weniger Koaktivierungen.

3.6.2 Koaktivierungen mit insulärem Arealen Id8, Id9 und Id10

Das Koaktivierungsmuster des linken Areal Id8 ist etwas variabler als das des rechten Areal Id8. Beide Hemisphären zeigen jedoch den größten Koaktivierungskluster mit dem paracingulären Gyrius. Weitere Koaktivierungen sind mit der linken temporo-okzipitalen fusiformen Cortex und dem linken mittleren temporalen Gyrius (temporo-okzipitale Teil) zu finden. Das rechte Areal ist mit dem linken superioren parietalen Lobus und der rechten parietalen operculären Rinde koaktiviert. Eine vollständige Auflistung ist in Tabelle 5 zu finden. Für die Areale Id9 in der linken und rechten Hemisphäre gibt es eine sehr starke Achse der Koaktivierung zwischen diesen Arealen und den anterioren Divisionen des cingulären Gyrius auf der linken und rechten Hemisphäre. Die linke Area Id9 zeigt außerdem mehrere Koaktivierungen mit dem linken und rechten Thalamus, dem beidseitigen Nucleus caudatus sowie verschiedenen cortikalen Bereichen (Tab. 5). Auch die linken und rechten Areal Id10 zeigen wie Areal Id9 und Areal Id8 eine starke insulo-cinguläre Achse und Koaktivierungen mit subcortikalen Bereichen wie der linken Amygdala, dem rechten Pallidum und dem Nucleus caudatus (für die linke Area Id10), sowie dem bilateralen Thalamus, dem Nucleus caudatus und dem linken Pallidum (für die rechte Area Id10). Weitere cortikale Koaktivierungen sind in Tabelle 5 zu finden.

Hirnregion	Clustergröße [Voxel]	X	Y	Z	Koaktivierte Region	
Ia2 links	443	+56	-24	+2	Rechter superiorer temporaler Gyrus	
	156	-52	-8	+42	Linker präzentraler Gyrus	
	123	-46	+14	0	Rechter frontaler opercularer Cortex	
Ia2 rechts	424	+42	+6	-20	Rechte Amygdala	
	176	-30	-8	-20	Linke Amygdala	
Ia3 links	998	-24	0	-22	Linke Amygdala	
	133	-8	+20	+2	Gyrus cingularis, anteriore Division	
	107	+34	+20	+2	Rechter insulärer Cortex (Id7)	
	97	-60	-26	+16	Linker parietaler opercularer Cortex	
Ia3 rechts	132	-26	-2	-22	Linke Amygdala	
Id9 links	868	+2	+20	+30	Rechter Gyrus cingularis, anteriore Division	
		-4	+2	+44	Linker Gyrus cingularis, anteriore Division	
	814	-14	-16	+6	Linker Thalamus	
		+8	-12	+8	Rechter Thalamus	
		+4	-26	-10	Hirnstamm	
	204	-10	+10	0	Linker Nucleus caudatus	
		+12	+14	0	Rechter Nucleus caudatus	
	535	-50	-18	+14	Linker zentraler opercularer Cortex	
	246	+58	-28	+22	Rechter parietaler opercularer Cortex	
	184	-44	+12	+22	Linker inferiorer frontaler Gyrus, pars opercularis	
	150	+50	+16	+30	Rechter inferiorer frontaler, pars opercularis	
	Id9 rechts	2117	+4	+24	+32	Rechter cingulärer Gyrus, anteriore Division
			-4	+10	+50	Linker cingulärer Gyrus, anteriore Division
298		-50	-30	+24	Linker parietaler opercularer Cortex	
248		+60	-30	+22	Rechter parietaler opercularer Cortex	
291		+60	-4	+24	Rechter präzentraler Gyrus	
194		+42	-76	-8	Rechter lateraler okzipitaler Cortex, inferiore Division	

Hirnregion	Clustergröße [Voxel]	X	Y	Z	Koaktivierte Region	
Id8 links	3350	-2	+14	+48	Linker paracingulärer Gyrus	
	1716	-32	-52	+48	Linker superiorer parietaler Lobus	
	880	-30	-64	-24	Linker temporaler occipitaler fusiformer Cortex	
		-36	-56	-32	Linkes Cerebellum, crus I	
	247	+36	-64	-26	Rechtes Cerebellum, crus I	
	731	+32	-60	+46	Rechter lateraler occipitaler Cortex, superiore Division	
	233	+58	-22	+8	Rechtes planum temporale	
	170	-60	-38	+14	Linkes planum temporale	
		-54	-48	+6	Linker mittlerer temporaler Gyrus, temporooccipitaler Teil	
	211	-38	+52	+10	Linker frontaler Pol	
Id8 rechts	3269	+2	+18	+46	Paracingulärer Gyrus	
	1575	-34	-54	+48	Linker superiorer Parietallappen	
	1352	+34	-56	+48	Rechter lateraler occipitaler Cortex, superiore Division	
	628	-40	-62	+34	Linker temporaler occipitaler Cortex	
	303	+60	-24	+22	Rechter parietaler opercularer Cortex	
	270	+32	-62	-26	Rechtes Cerebellum, Crus IV	
	205	-38	+52	+10	Rechter frontaler Pol	
	Id10 links	3198	-48	+28	+10	Linker inferiorer frontaler Gyrus, Pars opercularis/triangularis
			-20	-2	-12	Linke Amygdala
			-28	-2	+48	Linker mittlerer frontaler Gyrus
1557		+14	+6	-2	Rechtes Pallidum	
846	+8	+8	+10	Rechter nucleus caudatus		
	+2	+14	+52	Rechter paracingulärer Gyrus		
	-4	+28	+40	Linker paracingulärer Gyrus		
Id10 rechts	8226	+12	+12	-2	Rechter Nucleus caudatus	
		-12	+10	-4	Linker Nucleus caudatus	
		+6	-18	+8	Rechter Thalamus	
		-10	-14	+6	Linker Nucleus caudatus	
		-46	+8	+26	Linker inferiorer frontaler Gyrus, Pars opercularis	

Hirnregion	Clustergröße [Voxel]	X	Y	Z	Koaktivierte Region
Id10 rechts	2054	-4	+26	+42	Linker paracingulärer Gyrus
	1279	+46	+12	+26	Rechter inferiorer frontaler Gyrus, Pars opercularis
	458	-34	-54	+50	Linker superiorer Parietallappen
	237	-36	-64	-22	Linkes Cerebellum, Crus VI
	193	+32	-58	+50	Rechter lateraler okzipitaler Cortex, superiore Division

Tabelle 5: Funktionelle Konnektivität und Koaktivierungsmuster für die VAI und den FI. Gezeigt sind die koaktivierten Regionen und die Voxelgröße des koaktivierten Bereichs, sowie deren Schwerpunktkoordinaten.

4 Diskussion

Die vorliegende Studie liefert zytoarchitektonische Karten des menschlichen ventralen anterioren insulären und frontoinsulären Cortex, die in mehreren 3D-Referenzräumen verfügbar sind. Sie basieren auf Bildanalyse in Kombination mit statistischen Berechnungen und sind somit Grundlage für die Reproduzierbarkeit der Kartierung. Darüber hinaus vervollständigt die Studie frühere Kartierungen unserer Arbeitsgruppe im Bereich der menschlichen Insula: vorherige Arbeiten von Kurth et al., 2010, Grodzinsky et al., 2020 und Quabs et al., 2022. Die Areale wurden weitestgehend in den gleichen Gehirnen analysiert, so dass die Befunde dieser Arbeit mit den vorherigen Kartierungen unserer Gruppe direkt vergleichbar sind und sich ergänzen.

Mit Hilfe von Bildanalyse und statistischen Tests wurden die Grenzen von fünf verschiedenen Arealen innerhalb der VAI (Ia2, Ia3, Id9) und des FI (Id8, Id10) festgestellt. Zusätzlich zu den Arealen Ia1, Id1-7 und Ig1-3, die von den anderen bereits erwähnten Forschern unserer Gruppe beschrieben wurden. Wir schließen somit eine *gap map* der anterioren Inselrinde, die an Regionen wie der posterioren Inselrinde, dem Temporallappen, und dem orbitofrontalem Cortex anschließt. Abbildung 16 zeigt drei weitere direkt angrenzende *gap maps*, deren Kartierung mittels unserer statistisch unterlegten Methode noch aussteht.

Unsere Daten legen nahe, dass der insuläre Cortex zytoarchitektonisch aus 16 Bereichen besteht, die in Bezug auf die Clusteranalyse in sechs übergeordnete mikrostrukturelle Domänen gruppiert sind. Diese zeigen einen longitudinalen Gradienten der Granularität von granular zu dysgranulär im dorsalen Teil der Insula von posterior nach anterior sowie einen diagonalen Gradienten der Granularität von granular zu dysgranulär bis agranulär von posterior/dorsal nach anterior/ventral. Zusätzlich ist nicht nur der Grad der Granularität in der vierten Schicht unterschiedlich zwischen den Bereichen, sondern auch die Zelldichte in den supra- und infragranulären Schichten, wie bereits zuvor von Quabs et al., 2022 angezeigt (Abb. 13).

Die funktionelle Dekodierung zeigt eine Clusterung in drei Domänen: eine emotionale frontoinsuläre Domäne, eine kognitive ventral-anterior Domäne und eine perzeptuelle mittel-anterior Domäne. Die emotionale Domäne ist hauptsächlich mit dem paracingulären Cortex koaktiviert, wobei die zugehörigen Areale Id10 weiterhin Koaktivierung mit dem inferioren frontalen Gyrus (IFG), Thalamus und dem Caudatus zeigen. Area Id8 ist gleichzeitig mit dem superioren parietalen Lobulus und dem lateralen okzipitalen fusiformen Cortex koaktiviert ist. Die perzeptuelle Domäne zeigt starke Koaktivierungen mit dem anterioren cingulären Cortex und Thalamus,

Hirnstamm und Nucleus caudatus. Zusätzlich gibt es schwächere Koaktivierungen mit dem inferioren frontalen Gyrus und dem parietalen operkulären Cortex, dem lateralen occipitalen Cortex und dem präzentralen Gyrus. Die kognitive Domäne ist durch starke Koaktivierungen mit der bilateralen Amygdala und dem anterioren dorsalen Insula-Cortex, dem superioren temporalen Gyrus und dem frontal operkulären Cortex sowie dem parietalen operkulären Cortex und zuletzt dem anterioren cingulären Cortex gekennzeichnet.

4.1 Parzellierung der menschlichen Inselrinde – wo stehen wir und wie erweitert unsere Arbeit den Stand der Forschung?

Der aktuelle Stand der Forschung zur Klassifikation der menschlichen Insula liefert teils unterschiedliche Ergebnisse. Es gibt verschiedene Klassifikationen basierend auf anatomischen Bedingungen, wie z.B. zytoarchitektonische (Mesulam & Mufson, 1985, Morel et al., 2013) oder unserer Kartierung (Kurth et al., 2010; Grodzinsky et al., 2020; Quabs et al., 2022) oder myeloarchitektonischen Karten (Royer et al., 2019, 2020). Zudem existieren Parzellierungen des insulären Cortex basierend auf funktionalen oder Koaktivierungsdaten (Kurth et al., 2010; Kelly et al., 2012). Jede dieser Herangehensweisen hat ihre eigenen Unvollständigkeiten und zeigt leichte Unterschiede in der Parzellierung. Daher ist es wünschenswert diese multimodalen Daten miteinander zu vereinbaren, um die Parzellierungen gegenseitig zu unterstützen und eine zytoarchitektonische Basis zu liefern, die bislang nicht in einem gemeinsamen 3D-Referenzraum verfügbar war.

Unsere Arbeit unterstützt weitgehend die zuvor weit akzeptierten und gut untersuchten Prinzipien des *granulären Shifts*, als auch eine klare anterior-posteriore Differenzierung der Insel. Die Ergebnisse dieser Arbeit legen jedoch nahe, dass sowohl die anteriore als auch die posteriore Insel in weitere Areale unterteilt werden kann und der *granuläre Shift* zwar ein wichtiges mikrostrukturelles Kriterium darstellt, sich jedoch Unterschiede in der Zytoarchitektur über alle Zellschichten hinweg finden lassen. Die Konzepte eines antero-posterioren Gradienten (Brodmann, 1909; von Economo und Koskinas, 1925; Bailey und von Bonin, 1951; Nieuwenhuys et al., 2012) oder das Konzept eines konzentrischen Gradienten von agranulär über dysgranulär bis granulär rund um den allocortikalen Pol der Insula (Rose, 1928; Brockhaus, 1940; Mesulam & Mufson, 1985) scheinen also nicht die mikrostrukturelle und funktionelle Diversität der Inselrinde vollständig abzubilden.

Die Ergebnisse der multidimensionalen Skalierung unterstützen den zentralen Sulcus der Insula als makro- und mikroanatomische Grenze (Abb. 11), da es einen diagonalen Gradienten von granular über dysgranulär bis agranulär auf den beiden langen Gyri der Insula von dorsal-postero bis ventral-anterior gibt und einen Gradienten von granular bis dysgranulär in einer geraden posterior-anterior Achse der Insula, wobei alle granulären Bereiche posterior zum zentralen Sulcus auf den beiden langen Gyri liegen und die anterioren Teile der Insula strikt dysgranulär auf den drei bis vier kurzen Gyri zu verorten sind. Dies wird auch durch anatomische Daten (Quabs et al., 2022), sowie in funktionalen Studien (Cauda et al. 2011, Alcauter et al., 2015) bestätigt. Für die in dieser Arbeit analysierten Regionen und Cluster gibt es Überschneidungen mit Ergebnissen aus anderen Kartierungsverfahren, funktionaler Koaktivierung und Funktion. So zeigte die funktionelle *Resting-State-Connectivity-MRT* (rs-fcMRI) -Kartierung, dass vier funktionale Bereiche im vorderen Teil der Insula detektiert wurden (Nelson et al., 2010). Hier entspricht die vordere Insula unserem frontoinsulären Cortex (Area Id8, Id9), die ventrale Insula unseren Bereichen Ia2 und Ia3, die posterior (mittlere) Insula unserem Id9-Cluster und ein dorsales Cluster entspricht unserem anterioren dorsalen Cluster (Id5, 6, 7; Quabs et al., 2022; Grodzinsky et al. 2020). Wir liefern damit eine mikrostrukturelle Basis für diese Befunde.

Basierend auf unserer zytoarchitektonischen Clusteranalyse und der multidimensionalen Skalierung erweitern wir das Konzept der menschlichen Inselrinde von Quabs et al., 2022 und unterteilen die Insularinde in sechs statt drei zytoarchitektonische Cluster (Abb. 11). Wir postulieren, dass der *granuläre Shift* in der Insula ein gut diskutiertes und bewiesenes Konzept ist, jedoch allein nicht ausreicht, um die strukturellen Unterschiede der zytoarchitektonischen Daten zu erklären und ebenso nicht allein als mikrostrukturelle Grundlage für die vielen verschiedenen Konnektivitäten und Funktionen des Insula ausreicht. Zusätzlich zum *granularen Shift* sehen wir auch deutliche Unterschiede in der Zytoarchitektur der infra- und supragranulären Schichten (Abb. 13). Es gibt eine höhere Zelldichte in den Schichten V und VI für die dysgranulären-agranulären Cluster und das dysgranulär-granuläre Cluster. Zusätzlich gibt es eine höhere Zelldichte in den Schichten II, III und IV für die rein dysgranulären Cluster, insbesondere die dorsalen und frontoinsulären Cluster.

4.2 Arealtopografie, Zytoarchitektur und Nomenklatur der Inselrinde

Der Vergleich unserer Karte mit aktuellen Karten zeigt weitere Gemeinsamkeiten, insbesondere in der Analyse von Morel, die sieben Insula-Subdivisionen (G, Ig, Id-1-3, Ia1-2, Morel et al. 2013) von granulär über dysgranulär bis agranulär in einem postero-dorsalen bis antero-ventralen Verlaufs fand. Nicht die Anzahl der Areale, sondern eher die Verteilung der Granularität überschneidet sich eng mit unseren Ergebnissen (einschließlich Kurth et al., 2010, Grodzinsky et al., 2020, Quabs et al., 2022). Es gibt jedoch noch kleine Unterschiede hinsichtlich der Kennzeichnung des Grades von a-, dys- oder granulär. Zum Beispiel entspricht Morels Ia2 (Morel et al., 2013) unserem Areal Id9. Diese Unterschiede könnten auf die „weichen“, beobachterabhängigen Schwellenwerte zurückzuführen sein, die bei der Kennzeichnung des Grads der Granularität angewendet werden. Das könnte auch erklären, warum Morel die VENs hauptsächlich in agranulären Insula-Regionen (Morels Ia2) fand, während wir sie in einer dysgranulären Region (Id9) entdeckten. Darüber hinaus fand Morel VENs in Arealen, die Id6 (Quabs et al., 2022), Id7 (Grodzinsky et al., 2020) oder unserem eigenen Areal Ia2 entsprechen. Daher stehen Morels Ergebnisse bezüglich der Verteilung der VENs eher im Einklang mit den Ergebnissen von Allman et al. (2010) hinsichtlich der weiter verbreiteten VENs. Jedoch nicht hinsichtlich des Ausmaßes bis zu unserem Areal Ia2 in der insulo-temporalen Übergangsregion. Dies könnte auf interindividuelle Variabilität zurückzuführen sein, so dass in zukünftigen Studien eine genauere Untersuchung der Verteilung der VENs in der menschlichen Insula von Interesse ist.

Der Vergleich unserer Karte mit der Insula-Karte der Makaken (Evrard et al., 2014, 2019) zeigt ebenfalls Unterschiede und Gemeinsamkeiten. Evrard kartierte einen größeren Teil des Cortex als agranulär und stellte eine feinere Parzellierung in der ventralen anterioren Insula auf. Dies könnte auf Speziesunterschiede zurückzuführen sein, da kürzlich argumentiert wurde, dass die Karten von Affen nicht eins zu eins auf den menschlichen Cortex übertragen werden können (Quabs et al., 2022). Der Standort der VENs scheint jedoch derselbe zu sein wie beim Menschen. Allerdings betrachtet Evrard, ebenso wie Morel, dieses Gebiet des Insula-Cortex als agranulär. Unsere dysgranulären Bereiche Id8 und Id10, die anterior zu den agranulären Teilen liegen, sind in den Karten der Makaken nicht zu sehen. Dies könnte wiederum auf Speziesunterschiede zurückzuführen sein oder darauf, dass wir die Insula als weiter anterior ausgedehnt erachten. Dieser Bereich wird basierend auf der Nomenklatur des *Allen Brain Atlas* als frontoin-sulärer Cortex bezeichnet (<https://atlas.brain-map.org/>) (Faillenot et al. 2017).

4.3 Komplementierung der insulären zytoarchitektonischen Clusteranalyse anhand multimodaler Daten

Konsistente Koaktivierungsdaten unterstützen unsere Ergebnisse, dass die ventrale anteriore Insula und der frontoinsulare Cortex ein starkes Koaktivierungsmuster mit dem bilateralen anterioren cingulären Cortex, dem bilateralen Thalamus und der bilateralen Amygdala zeigen (Menon und Uddin, 2010) und unterstützen die Annahme, dass die VAI und der FI im diskutierten Salienznetzwerk verankert ist. Angesichts der Tatsache, dass Area Id9 die bipolaren VENs enthält und große Koaktivierungscluster mit dem ACC aufweist, das ebenfalls als Bereich gilt, der diese Zelltypen enthält, wäre ein genauerer Blick auf diese Neuronen wünschenswert. Die funktionale Dekodierung der VAI und des FI in dieser Studie zeigt insgesamt viele verschiedene Funktionen (Tab. 4). Diese lassen sich jedoch auf drei Domänen zusammenfassen, die den drei Clustern aus der zytoarchitektonischen Analyse entsprechen: (i) Kognition (Ia2, Ia3), (ii) Perzeption (Id9), (iii) Emotion (Id8, Id10). Es bestehen auch Ähnlichkeiten im Vergleich zu anderen funktionalen Studien. In den vier funktionalen Clustern von Kurth et al. (2010) gibt es eine räumliche Überlappung zwischen dem "sozio-emotionalen" Cluster (einschließlich der Area Id8, Id10) und dem "sensorimotorischen Cluster" (einschließlich der Area Id9). Das "sensorimotorische Cluster" wird in motorische Funktionen unterteilt, die im hinteren Teil zu finden sind und in verschiedene sensorische Funktionen, die in der mittleren Insula lokalisiert sind (insbesondere Schmerzverarbeitung in Id9). Kelly et al. zeigten eine multimodale umfassende Karte der Inselrinde basierend auf „aufgabeninduzierter Koaktivierung, intrinsischer (d.h. aufgabenunabhängiger) funktioneller Konnektivität und struktureller Kovarianz der grauen Substanz“ (Kelly et al. 2012). Je nach *K-Clustering* (2 bis 15) entwickelt sich eine Parzellierung der Insula, die unserer zytoarchitektonischen Parzellierung nicht unähnlich ist. Aber selbst hier führen die kleinsten Unterschiede zu teils unterschiedlichen Ergebnissen in den funktionalen Bereichen für überlappende Gebiete in Kellys und unseren Karten. Zum Beispiel ist Kellys Cluster 6 wie unser Areal Id10 lokalisiert, wird jedoch dem Bereich Kognition (Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Schlussfolgerung) zugeordnet. Cluster 8 deckt Teile unseres Areals Id8 ab, zeigt jedoch die funktionalen Bereiche Emotion (Traurigkeit, Angst, Freude, Wut, Ekel) und Kognition (Gedächtnis), was leicht von unserer funktionalen Dekodierung abweicht. Es gibt jedoch auch Ähnlichkeiten wie z.B. bei ihrem Cluster 4, das den funktionalen Bereich Wahrnehmung enthält. Ähnlich wie unser gleich verortetes Areal Id9. Unserer Meinung nach zeigt dies erneut die Bedeutung von mikroanatomisch analysierten Karten, um sie mit anderen Modalitäten abzugleichen und sich der Aufschlüsselung der Inselrinde zu nähern.

Deshalb wäre es auch wünschenswert die anderen von unserer Forschungsgruppe kartierten Bereiche oder Cluster einer MACM-Analyse und funktionalen Dekodierung zu unterziehen, um die zytoarchitektonischen Daten zu stützen und eine Analyse der gesamten Inselrinde auf der Grundlage mehrerer Modalitäten zu erstellen.

4.4 Zusammenfassung

Diese Studie liefert die erste zytoarchitektonische Karte der menschlichen ventralen anterioren Insula in einem gemeinsamen 3D-Referenzraum mittels Bildanalyse, gestützt durch eine statistische Methode und unter Berücksichtigung der interindividuellen Variabilität anhand der Analyse von zehn postmortalen menschlichen Gehirnen. Fünf zytoarchitektonisch unterscheidbare Areale innerhalb der ventralen anterioren Insula (Ia2, Ia3, Id9) und des frontoinsulären Cortex (Id8, Id10) wurden identifiziert.

Unter Einbeziehung weiterer Daten zur Inselrinde aus unserer Forschungsgruppe präsentieren wir eine Clusteranalyse und eine multidimensionale Skalierung für die gesamte menschliche Inselrinde. Diese zeigen eine Unterteilung der Insula in sechs Cluster:

- (I) granulär-dysgranulärer posteriorer dorsaler Cluster,
- (II) dysgranulär-agranulärer mittlerer posteriorer Cluster,
- (III) dysgranulärer mittlerer anteriorer Cluster,
- (IV) dysgranulär-agranulärer ventraler posteriorer Cluster,
- (V) dysgranulärer dorsaler anteriorer Cluster und
- (VI) dysgranulärer frontoinsulärer Cluster.

Damit zeigen wir, dass das Prinzip des *granulären Shifts* in der Insula zwar zutreffend ist, jedoch erweitert werden muss. Die Veränderungen in der Granularität respektieren den Sulcus centralis als Grenze. Allerdings betreffen die Zellverteilungen nicht nur die vierte Schicht, sondern zeigen auch deutliche Unterschiede zwischen den Clustern in den infra- und supragranulären Schichten.

Unsere funktionelle Dekodierung deutet darauf hin, dass die agranulären Areale Ia2 und Ia3 zum Teil unterschiedliche Funktionen je nach Hemisphäre haben könnten. Beide Hemisphären sind an kognitiven Funktionen beteiligt, jedoch übernimmt die linke Hemisphäre eine Rolle in der Aufmerksamkeit, während die rechte Hemisphäre in Sprache, Semantik und passivem Sehen

involviert ist. Die frontoinsulären Areale Id8 und Id10 zeigten nur eine geringe funktionelle Lateralisation; beide Hemisphären waren während emotionaler Funktionen aktiv, insbesondere im Zusammenhang mit Belohnung und Glücksspiel. Auch für Id9 fanden wir nur eine geringe funktionelle Lateralisation. Hier zeigte sich eine starke Koaktivierung mit den ventrolateralen und mediodorsalen thalamischen Kernen auf beiden Seiten sowie mit dem anterioren cingulären Cortex in beiden Hemisphären bei Wahrnehmungsfunktionen wie Somästhesie, Schmerz und Schmerzüberwachung.

Angesichts der Präsenz von VENS in Areal Id9 und im ACC könnte dies auf eine Rolle dieser bipolaren Neuronen in diesen Funktionen hinweisen.

Die Wahrscheinlichkeitskarten und maximalen Wahrscheinlichkeitskarten stehen öffentlich und kostenlos im eBRAINS Atlas des Human Brain Project [<https://search.kg.ebrains.eu>] zur Verfügung und sind in den Referenzräumen MNI152 2009c *nonlinear asymmetric*, MNI Colin 27 und *fsaverage* abrufbar (<https://www.ebrains.eu/explore-the-brain>).

5 Literatur und Quellenverzeichnis

- Alcauter, S., Lin, W., Keith Smith, J., Gilmore, J.H., Gao, W., 2015. Consistent Anterior–Posterior Segregation of the Insula During the First 2 Years of Life. *Cerebral Cortex* 25, 1176–1187. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht312>
- Allman, J.M., Tetreault, N.A., Hakeem, A.Y., Manaye, K.F., Semendeferi, K., Erwin, J.M., Park, S., Goubert, V., Hof, P.R., 2010. The von Economo neurons in frontoinsular and anterior cingulate cortex in great apes and humans. *Brain Struct Funct* 214, 495–517. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0254-0>
- Amunts, K., Zilles, K., 2001. Advances in cytoarchitectonic mapping of the human cerebral cortex. *Neuroimaging clinics of North America* 11, 151–69, vii. doi:10.1016/S1052-5149(25)00698-7
- Amunts, K., Armstrong, E., Malikovic, A., Homke, L., Mohlberg, H., Schleicher, A., Zilles, K., 2007. Gender-Specific Left-Right Asymmetries in Human Visual Cortex. *J. Neurosci.* 27, 1356–1364. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4753-06.2007>
- Amunts, K., Zilles, K., 2015. Architectonic Mapping of the Human Brain beyond Brodmann. *Neuron*. 88, 1086–1107. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.12.001>
- Amunts, K., Mohlberg, H., Bludau, S., Zilles, K., 2020. Julich-Brain: A 3D probabilistic atlas of the human brain’s cytoarchitecture. *Science*. 369, 988–992. <https://doi.org/10.1126/science.abb4588>
- Bailey, P., von Bonin, G., 1951. *The Isocortex of Man*. University of Illinois Press Urbana, Illinois.
- Bartels A, Zeki S. 2004. The neural correlates of maternal and romantic love. *Neuroimage*. 21(3):1155-66. doi: 10.1016/j.neuroimage.2003.11.003. PMID: 15006682.
- Bauernfeind A.L., de Sousa A.A., Avasthi T., Dobson S.D., Raghanti M.A., Lewandowski A.H., Zilles K., Semendeferi K., Allman J.M., Craig A.D., Hof P.R., Sherwood C.C., 2013. A volumetric comparison of the insular cortex and its subregions in primates. *J Hum Evol.* 64(4):263-79. doi: 10.1016/j.jhevol.2012.12.003. PMID: 23466178; PMCID: PMC3756831.
- Bludau, S., Eickhoff, S.B., Mohlberg, H., Caspers, S., Laird, A.R., Fox, P.T., Schleicher, A., Zilles, K., Amunts, K., 2014. Cytoarchitecture, probability maps and functions of the human frontal pole. *NeuroImage* 93, 260–275. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.052>
- Bludau S., Mühleisen T.W., Eickhoff S.B., Hawrylycz M.J., Cichon S., Amunts K., 2018. Integration of transcriptomic and cytoarchitectonic data implicates a role for MAOA and TAC1 in the limbic-cortical network. *Brain Struct Funct.* (5):2335-2342. doi: 10.1007/s00429-018-1620-6. Epub 2018 Feb 24. PMID: 29478144; PMCID: PMC5968065.
- Bonthius, D.J., Solodkin, A., Van Hoesen, G.W., 2005. Pathology of the Insular Cortex in Alzheimer Disease Depends on Cortical Architecture: *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 64, 910–922. <https://doi.org/10.1097/01.jnen.0000182983.87106.d1>
- Brass, M., Haggard, P., 2010. The hidden side of intentional action: the role of the anterior insular cortex. *Brain Struct Funct.* 214, 603–610. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0269-6>

- Brockhaus, H., 1940. Die Cyto- und Myeloarchitektonik des Cortex claustralis und des Claustrum beim Menschen. Sonderdruck aus J. Psychol. Neurol., Leipzig: Barth, J. A. 49(4-6). Brodmann, K., 1909. Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde. Leipz. Barth.
- (Bud) Craig, A.D., 2009. How do you feel — now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci* 10, 59–70. <https://doi.org/10.1038/nrn2555>
- Cauda, F., D’Agata, F., Sacco, K., Duca, S., Geminiani, G., Vercelli, A., 2011. Functional connectivity of the insula in the resting brain. *NeuroImage* 55, 8–23. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.11.049>
- Craig, A.D. (Bud), 2010. The sentient self. *Brain Struct Funct* 214, 563–577. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0248-y>
- Deen, B., Pitskel, N.B., Pelphrey, K.A., 2011. Three Systems of Insular Functional Connectivity Identified with Cluster Analysis. *Cerebral Cortex* 21, 1498–1506. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq186>
- Dixon, W., Brown, M., Engelman, L., Hill, M., Jennrich, 1988. BMDP statistical software. Berkeley University of California Press.
- Eickhoff, S.B., Stephan, K.E., Mohlberg, H., Grefkes, C., Fink, G.R., Amunts, K., Zilles, K., 2005. A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *NeuroImage* 25, 1325–1335. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.12.034>
- Eickhoff S.B., Laird A.R., Grefkes C., Wang L.E., Zilles K., Fox P.T., 2009. Coordinate-based activation likelihood estimation meta-analysis of neuroimaging data: a random-effects approach based on empirical estimates of spatial uncertainty. *Hum Brain Mapp.* 30(9):2907-26. doi: 10.1002/hbm.20718. PMID: 19172646; PMCID: PMC2872071.
- Eickhoff, S. B., Bzdok, D., Laird, A., Roski, C., Zilles, K., and Fox, P, 2011. Co-activation patterns distinguish cortical modules, their connectivity and functional differentiation. *NeuroImage* 57, 938–949. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.05.021
- Eickhoff S.B., Bzdok D., Laird A.R., Kurth F., Fox P.T., 2012 Feb 1;59(3):2349-61. Activation likelihood estimation meta-analysis revisited. *Neuroimage.* doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.09.017. Epub 2011 Sep 22. PMID: 21963913; PMCID: PMC3254820.
- Eickhoff S.B., Nichols T.E., Laird A.R., Hoffstaedter F., Amunts K., Fox P.T., Bzdok D., Eickhoff C.R., 2016. Behavior, sensitivity, and power of activation likelihood estimation characterized by massive empirical simulation. *Neuroimage* 15;137:70-85 doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.04.072. Epub 2016 May 11. PMID: 27179606; PMCID: PMC4981641.
- Evans, A.C., Marrett, S., Neelin, P., Collins, L., Worsley, K., Dai, W., Milot, S., Meyer, E., Bub, D., 1992. Anatomical mapping of functional activation in stereotactic coordinate space. *NeuroImage* 1, 43–53. [https://doi.org/10.1016/1053-8119\(92\)90006-9](https://doi.org/10.1016/1053-8119(92)90006-9)
- Evans, A. C., Janke, A. L., Collins, D. L., and Baillet, S., 2012. Brain templates and atlases. *NeuroImage* 62, 911–922. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.024
- Evrard, H.C., Logothetis, N.K., Bud Craig, A.D., 2014. Modular architectonic organization of the insula in the macaque monkey: Architectonic organization of macaque insula. *J. Comp. Neurol.* 522, 64–97. <https://doi.org/10.1002/cne.23436>

- Evrard, H.C., 2019. The Organization of the Primate Insular Cortex. *Front. Neuroanat.* 13, 43. <https://doi.org/10.3389/fnana.2019.00043>
- Faillenot, I., Heckemann, R.A., Frot, M., Hammers, A., 2017. Macroanatomy and 3D probabilistic atlas of the human insula. *NeuroImage* 150, 88–98. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.01.073>
- Fischl B. FreeSurfer. *Neuroimage.* 2012 15;62(2):774-81. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.021. Epub 2012 Jan 10. PMID: 22248573; PMCID: PMC3685476.
- Friston, K.J. (1994), Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. *Hum. Brain Mapp.*, 2: 56-78. <https://doi.org/10.1002/hbm.460020107>
- Fonov, V., Evans, A., McKinstry, R., Almlí, C., Collins, D., 2009. Unbiased nonlinear average age-appropriate brain templates from birth to adulthood. *Organ. Hum. Brain Mapp.* 2009 Annu. Meet. 47, S102. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(09\)70884-5](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(09)70884-5)
- Fonov, V., Evans, A.C., Botteron, K., Almlí, C.R., McKinstry, R.C., Collins, D.L., 2011. Unbiased average age-appropriate atlases for pediatric studies. *NeuroImage.* 54, 313–327. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.07.033>
- Fox P.T., Lancaster J.L., 2002. Opinion: Mapping context and content: the BrainMap model. *Nat Rev Neurosci.* 3(4):319-21 doi: 10.1038/nrn789. PMID: 11967563.
- Fox P.T., Laird A.R., Fox S.P., Fox P.M., Uecker A.M., Crank M., Koenig S.F., Lancaster J.L., 2005. BrainMap taxonomy of experimental design: description and evaluation. *Hum Brain Mapp.* 25(1):185-98 doi: 10.1002/hbm.20141. PMID: 15846810; PMCID: PMC6871758.
- Gallay, D.S., Gallay, M.N., Jeanmonod, D., Rouiller, E.M., Morel, A., 2012. The Insula of Reil Revisited: Multiarchitectonic Organization in Macaque Monkeys. *Cerebral Cortex* 22, 175–190. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr104>
- Grodzinsky, Y., Deschamps, I., Pieperhoff, P., Iannilli, F., Agmon, G., Loewenstein, Y., Amunts, K., 2020. Logical negation mapped onto the brain. *Brain Struct. Funct.* 225, 19–31. <https://doi.org/10.1007/s00429-019-01975-w>
- Gu, X., Liu, X., Van Dam, N.T., Hof, P.R., Fan, J., 2013. Cognition–Emotion Integration in the Anterior Insular Cortex. *Cerebral Cortex* 23, 20–27. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr367>
- Hein M., Mohlberg H., Bludau S., Quabs J., Amunts K., 2021. Probabilistic cytoarchitectonic map of Area Ia2 (Insula) (v4.0). EBRAINS. <https://doi.org/10.25493/BMNK-B8F>
- Hein M., Mohlberg H., Bludau S., Quabs J., Amunts K., 2021. Probabilistic cytoarchitectonic map of Area Ia3 (Insula) (v4.0). EBRAINS. <https://doi.org/10.25493/QS00-PJ9>
- Hein M., Mohlberg H., Bludau S., Quabs J., Amunts K., 2021. Probabilistic cytoarchitectonic map of Area Id8 (Insula) (v4.0). EBRAINS. <https://doi.org/10.25493/7QE6-PBE>
- Hein M., Mohlberg H., Bludau S., Quabs J., Amunts K., 2021. Probabilistic cytoarchitectonic map of Area Id9 (Insula) (v4.0). EBRAINS. <https://doi.org/10.25493/JMCR-ZNQ>
- Hein M., Mohlberg H., Bludau S., Quabs J., Amunts K., 2021. Probabilistic cytoarchitectonic map of Area Id10 (Insula) (v4.0). EBRAINS. <https://doi.org/10.25493/4N71-6S>

- Holmes, C.J., Hoge, R., Collins, L., Woods, R., Toga, A.W., Evans, A.C., 1998. Enhancement of MR Images Using Registration for Signal Averaging. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 22, 324-333. <https://doi.org/10.1097/00004728-199803000-00032>
- Hömke, L., 2006. A multigrid method for anisotropic PDEs in elastic image registration. *Numer. Linear Algebra Appl.* 13, 215–229. <https://doi.org/10.1002/nla.477>
- Jones, S.E., Buchbinder, B.R., Aharon, I., 2000. Three-dimensional mapping of cortical thickness using Laplace's Equation 21. *Hum Brain Mapp.* 11, 12-32. [https://doi.org/10.1002/1097-0193\(200009\)11:1%3C12::aidhbm20%3E3.0.co;2-k](https://doi.org/10.1002/1097-0193(200009)11:1%3C12::aidhbm20%3E3.0.co;2-k)
- Kann S., Zhang S., Manza P., Leung H.C., Li C.R., 2016. Hemispheric Lateralization of Resting-State Functional Connectivity of the Anterior Insula: Association with Age, Gender, and a Novelty-Seeking Trait. *Brain Connect.* 6(9):724-734 doi: 10.1089/brain.2016.0443. Epub 2016 Sep 30. PMID: 27604154; PMCID: PMC5105339.
- Kelly, C., Toro, R., Di Martino, A., Cox, C.L., Bellec, P., Castellanos, F.X., Milham, M.P., 2012. A convergent functional architecture of the insula emerges across imaging modalities. *NeuroImage* 61, 1129–1142. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.021>
- Kossakowski, C., 2012. Zytoarchitektonische Analyse der menschlichen dysgranulären Inselrinde. Dissertation, medizinische Fakultät, Heinrich-Heine-Universität, <https://docserv.uni-duesseldorf.de/servlets/DocumentServlet?id=22325>
- Kosillo, P., Smith, A.T., 2010. The role of the human anterior insular cortex in time processing. *Brain Struct Funct* 214, 623–628. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0267-8>
- Kurth, F., Eickhoff, S.B., Schleicher, A., Hoemke, K., Zilles, K., Amunts, K., 2010b. Cytoarchitecture and Probabilistic Maps of the Human Posterior Insular Cortex. *Cereb. Cortex.* 20, 1448–1461. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp208>
- Laird A.R., Lancaster J.L., Fox P.T., 2005. BrainMap: the social evolution of a human brain mapping database. *Neuroinformatics.* 3(1):65-78 doi: 10.1385/ni.3:1:065. PMID: 15897617.
- Laird A.R., Eickhoff S.B., Li K., Robin D.A., Glahn D.C., Fox P.T., 2009. Investigating the functional heterogeneity of the default mode network using coordinate-based meta-analytic modeling. *J Neurosci.* 18;29(46):14496-505 doi: 10.1523/JNEUROSCI.4004-09.2009. PMID: 19923283; PMCID: PMC2820256.
- Lamm, C., Singer, T., 2010. The role of anterior insular cortex in social emotions. *Brain Struct Funct.* 214, 579–591. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0251-3>
- Loued-Khenissi L., Pfeuffer A., Einhäuser W., Preuschoff K., 2020. Anterior insula reflects surprise in value-based decision-making and perception. *Neuroimage.* pp. 15;210:116549. doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.116549. Epub 2020 Jan 16. PMID: 31954844.
- Mahalanobis, P.C., Majumdar, D.N., Rao, C.R., 1949. Anthropometric Survey of the United Provinces, 1941: A Statistical Study. Population (French Edition) 5, 186. <https://doi.org/10.2307/1523944>
- Mangin, J. F., Rivière, D., & Amunts, K., 2021. Surface projections of Julich-Brain cytoarchitectonic maps (v2.9) [Data set]. EBRAINS. <https://doi.org/10.25493/2FNZGY-6AS>

- Menon, V., Uddin, L.Q., 2010. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct* 214, 655–667. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0262-0>
- Merker, B., 1983. Silver staining of cell bodies by means of physical development. *Journal of Neuroscience Methods* 9, 235–241. [https://doi.org/10.1016/0165-0270\(83\)90086-9](https://doi.org/10.1016/0165-0270(83)90086-9)
- Mesulam, M.-M., Mufson, E.J., 1985. The Insula of Reil in Man and Monkey, in: Peters, A., Jones, E.G. (Eds.), *Association and Auditory Cortices*. Springer US, Boston, MA, pp. 179–226. https://doi.org/10.1007/978-1-4757-9619-3_5
- Morel, A., Gallay, M.N., Baechler, A., Wyss, M., Gallay, D.S., 2013. The human insula: Architectonic organization and postmortem MRI registration. *Neuroscience* 236, 117–135. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.12.076>
- Mutschler, I., Wieckhorst, B., Kowalevski, S., Derix, J., Wentlandt, J., Schulze-Bonhage, A., Ball, T., 2009. Functional organization of the human anterior insular cortex. *Neuroscience Letters* 457, 66–70. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.03.101>
- Nelson, S.M., Dosenbach, N.U.F., Cohen, A.L., Wheeler, M.E., Schlaggar, B.L., Petersen, S.E., 2010. Role of the anterior insula in task-level control and focal attention. *Brain Struct Funct* 214, 669–680. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0260-2>
- Nieuwenhuys, R., 2012. The insular cortex, in: *Progress in Brain Research*. Elsevier, pp. 123–163. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53860-4.00007-6>
- Pauli, W.M., O'Reilly, R.C., Yarkoni, T., Wager, T.D., 2016. Regional specialization within the human striatum for diverse psychological functions. *Proc Natl Acad Sci USA* 113, 1907–1912. <https://doi.org/10.1073/pnas.1507610113>
- Pastor, A. R., 2004. Differences in empathy in gender and age. *Apuntes de Psicología*, 22, 323-339.
- Perri, R.L., Berchicci, M., Bianco, V. et al. Brain waves from an “isolated” cortex: contribution of the anterior insula to cognitive functions. *Brain Struct Funct* 223, 1343–1355 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00429-017-1560-6>
- Quabs J., Caspers S., Schöne C., Mohlberg H., Bludau S., Dickscheid T., Amunts K., 2022. Cytoarchitecture, probability maps and segregation of the human insula. *Neuroimage*. 15;260:119453. doi: 10.1016/j.neuroimage.2022.119453. Epub 2022 Jul 6. PMID: 35809885.
- Robinson J.L., Laird A.R., Glahn D.C., Lovallo W.R., Fox P.T., 2010 Metaanalytic connectivity modeling: delineating the functional connectivity of the human amygdala. *Hum Brain Mapp*. (2):173-84. doi: 10.1002/hbm.20854. PMID: 19603407; PMCID: PMC2872058.
- Rolls, E.T., 2016. Functions of the anterior insula in taste, autonomic, and related functions. *Brain and Cognition* 110, 4–19. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2015.07.002>
- Rose, M., 1928. Die Inselrinde des Menschen und der Tiere. *J.Psychol.Neurol.* 37, 467-624.
- Royer, J., Paquola, C., Larivière, S., de Wael, R. V., Tavakol, S., Lowe, A. J., Benkarim, O., Evans, A. C., Bzdok, D., Smallwood, J., Frauscher, B., & Bernhardt, B. C., 2019. Myeloarchitecture gradients in the human insula serve as blueprints for its diverse connectivity and function. *bioRxiv*, 839837. <https://doi.org/10.1101/839837>

- Royer, J., Paquola, C., Larivière, S., Vos de Wael, R., Tavakol, S., Lowe, A.J., Benkarim, O., Evans, A.C., Bzdok, D., Smallwood, J., Frauscher, B., Bernhardt, B.C., 2020. Myeloarchitecture gradients in the human insula: Histological underpinnings and association to intrinsic functional connectivity. *NeuroImage* 216, 116859. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116859>
- Schleicher, A., Amunts, K., Geyer, S., Morosan, P., Zilles, K., 1999. Observer-Independent Method for Microstructural Parcellation of Cerebral Cortex: A Quantitative Approach to Cytoarchitectonics. *NeuroImage* 9, 165–177. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0385>
- Schleicher, A., Amunts, K., Geyer, S., Kowalski, T., Schormann, T., Palomero-Gallagher, N., Zilles, K., 2000. A stereological approach to human cortical architecture: identification and delineation of cortical areas. *Journal of Chemical Neuroanatomy* 20, 31–47. [https://doi.org/10.1016/S0891-0618\(00\)00076-4](https://doi.org/10.1016/S0891-0618(00)00076-4)
- Schleicher, A., Palomero-Gallagher, N., Morosan, P., Eickhoff, S.B., Kowalski, T., Vos, K. de, Amunts, K., Zilles, K., 2005. Quantitative architectural analysis: a new approach to cortical mapping. *Anat Embryol* 210, 373–386. <https://doi.org/10.1007/s00429-005-0028-2>
- Schleicher, A., Morosan, P., Amunts, K., Zilles, K., 2009. Quantitative Architectural Analysis: A New Approach to Cortical Mapping. *J Autism Dev Disord* 39, 1568–1581. <https://doi.org/10.1007/s10803-009-0790-8>
- Schormann, T., Zilles, K., 1998. Three-Dimensional linear and nonlinear transformations: An integration of light microscopical and MRI data. *Human Brain Mapping* 6, 339–347.
- Smith A.R., Steinberg L., Chein J., 2014. The role of the anterior insula in adolescent decision making. *Dev Neurosci*. pp. 36(3-4):196-209. doi: 10.1159/000358918. Epub 2014 May 14. PMID: 24853135; PMCID: PMC5544351.
- Späti J., Chumbley J., Brakowski J., Dörig N., Grosse Holtforth M., Seifritz E., Spinelli S., 2014. Functional lateralization of the anterior insula during feedback processing. *Hum Brain Mapp*. pp. 35(9):4428-39. doi: 10.1002/hbm.22484. Epub 2014 Feb 19. PMID: 24753396; PMCID: PMC6869030.
- Turkeltaub P.E., Eickhoff S.B., Laird A.R., Fox M., Wiener M., Fox P., 2012. Minimizing within-experiment and within-group effects in Activation Likelihood Estimation meta-analyses. *Hum Brain Mapp*. pp. (1):1-13. doi: 10.1002/hbm.21186. Epub 2011 Feb 8. PMID: 21305667; PMCID: PMC4791073.
- Vogt, C., Vogt, O., 1919. Allgemeine Ergebnisse unserer Hirnforschung. *J.Psychol.Neurol.* 25, 279–262.von Economo, C., Koskinas, G.N., 1925. Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen. Wien, Berlin: Springer.
- Ward, J.H., 1963. Hierarchical Grouping to Optimize an Objective Function. *Journal of the American Statistical Association* 58, 236–244. <https://doi.org/10.1080/01621459.1963.10500845>
- Wree, A., Schleicher, A., Zilles, K., 1982. Estimation of volume fractions in nervous tissue with an image analyzer. *Journal of Neuroscience Methods* 6, 29–43. [https://doi.org/10.1016/0165-0270\(82\)90014-0](https://doi.org/10.1016/0165-0270(82)90014-0)
- Zaki, J., Ochsner, K., 2012. The neuroscience of empathy: progress, pitfalls and promise. *Nat Neurosci* 15, 675–680. <https://doi.org/10.1038/nn.3085>

- Zhang R, Deng H, Xiao X., 2024 The Insular Cortex: An Interface Between Sensation, Emotion and Cognition. *Neurosci Bull.* pp. 1763-1773. doi: 10.1007/s12264-024-01211-4. Epub 2024 May 9. PMID: 38722464; PMCID: PMC11607240.
- Zilles, K., Schleicher, A., Palomero-Gallagher, N., Amunts, K., 2002. Quantitative Analysis of Cyto- and Receptor Architecture of the Human Brain, in: *Brain Mapping, The Methods.* pp. 573–602. <https://doi.org/10.1016/B978-012693019-1/50023-X>
- Zilles, K., Amunts, K., 2010. Centenary of Brodmann’s map — conception and fate. *Nat Rev Neurosci* 11, 139–145. <https://doi.org/10.1038/nrn2776>

Danksagung

Zuerst möchte ich meiner Doktormutter **Frau Prof. Dr. med. Dr. h.c. Katrin Amunts** für den Freiraum, das Vertrauen und die immer wieder anregenden und motivierenden Gespräche danken. Ohne Ihre Unterstützung in unterschiedlichen Bereichen des Lebens wäre diese Doktorarbeit nicht möglich gewesen. Ihre menschliche, verständnisvolle und immer vorwärts gerichtete Art hat bei mir einen tiefen Eindruck hinterlassen.

Des Weiteren gilt mein Dank **Herrn Dr. med. Julian Quabs** und **Frau Prof. Dr. med. Dr. rer. pol. Svenja Caspers** für die kontinuierliche, freundschaftliche und fachliche Hilfe im Bereich der zytoarchitektonischen Analyse, **Herrn Dr. rer. medic. Sebastian Bludau** und **Herrn Dipl.-Phys. Hartmut Mohlberg** für die Realisierung der statistischen Bearbeitung und das Erstellen der Volumendaten und 3D-Karten. **Herrn Prof. Dr. Timo Dickscheid** danke ich recht herzlich für die Konversion der Karten in die Hirnoberflächendarstellung.

Herrn Prof. Dr. med. Simon Eickhoff und **Frau Dr. Julia Camilleri** möchte ich ganz besonders für die schnelle, unkomplizierte Zusammenarbeit im Bereich der Konnektivitäts- und Funktionsanalysen danken.

Mein Dank gilt auch den **Körperspendern und Körperspenderinnen** der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, durch welche meine wissenschaftliche Arbeit überhaupt erst ermöglicht wurde.

Von meinen Mitdoktoranden und Kollegen möchte ich ganz herzlich **Herrn Dr. Kai Kiwitz**, **Frau Dr. Ariane Bruno**, **Frau Dr. Kimberley Lothmann**, **Herrn Dr. Jonas Hensel**, **Frau Dr. Magdalena Wojtasik**, **Frau Dr. Sophie Stenger**, **Frau Dr. rer. nat. Evelyn Oermann**, **Herrn Dr. rer. nat. Manuel Marx**, **Herrn Ulrich Opfermann-Emmerich**, **Herrn Dipl.-Math. René Hübbers** und **Frau Anna Stössel** für eine schöne Zeit im Institut, den gemeinsamen Spaß und die Hilfe in allen privaten Lebenslagen und beruflichen Bereichen danken.

Mein größter Dank aber gilt meinen Eltern **Frau Josette** und **Herrn Dr. med. Christoph Hein**, sowie meiner Schwester **Frau Dr. rer. nat. Hendrikje Hein**, meiner Ehefrau **Lisa Hein** und meinem besten Freund **Herrn Dr. med. Julian Quabs**. Ohne ihre liebevolle, verständnisvolle und immerwährende Unterstützung, Bestärkung und Hilfe wäre weder mein Studium noch diese Arbeit möglich gewesen.